FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

THÈSE

N° 1355

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Sabin DI GREGORIO

né le 3 Janvier 1935 à la Goulette (Tunisie)

Présentée et soutenue publiquement le : 1962

TEST AU TOLBUTAMIDE.

COMPARAISON AVEC L'HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE.

Président : M. H.PEQUIGNOT, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V•

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Sabin DI GREGORIO

né le 3 Janvier 1935 à la Goulette (Tunisie)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Présentée et soutenue publiquement le :

TEST AU TOLBUTAMIDE.
COMPARAISON AVEC L'HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE.

Président : M. H.PEQUIGNOT, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V°

BIBLIOTECA
LEIDEN

1-2-1962

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR . . . . . Jean VERNE
2e ASSESSEUR . . . . . Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.) / SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.) / BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) / DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cochin	LEGER (L.)
Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Pitié	CORDIER (G.)
Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Salpêtrière	SICARD (A.)
Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Boucicaut	LENÈGRE (J.)
Broussais	SOULIÉ (P.)
Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cochin	BROUET (G.)
Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Lariboisière	SÈZE (S. de)
Pitié	DREYFUS (G.)
Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) BUSSER (F.) CHOMETTE (G.) COUYCOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAILLIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DERODERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-D'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MAOREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) COUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J,)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMFLINE (A), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Secrétaire principal . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Mère, à mon Père,

En témoignage de ma profonde affection
et de ma reconnaissance,
pour tous les sacrifices qu'ils m'ont si
généreusement consentis.

A toute ma famille.

A mes amis.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HENRI PEQUIGNOT

Qui a bien voulu me confier l'objet de ce travail et me guider tout au long de sa réalisation.

En témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.

Au Docteur Roger DEUIL,
Médecin Assistant des Hôpitaux
Médecin de l'Hôpital St-Joseph

Qui a eu l'amabilité de me confier ses observations personnelles.

Avec mes plus vifs remerciements.

Au Docteur Georges CREMER,
Chef de clinique à l'Hôpital Cochin

Qui avec beaucoup d'affabilité m'a aidé dans la rédaction de cette thèse.

Qu'il trouve ici, l'expression de ma profonde reconnaissance.

A MES MAITRES

de la Faculté de Médecine

et des Hôpitaux de Paris,

Hommage respectueux.

Nous tenons aussi à remercier

Mesdames et Mesdemoiselles les Laborantines des laboratoires de Chimie et de Biologie de la Clinique Médicale Fernand Widal, qui ont bien voulu assurer les nombreux prélèvements et dosages qui ont permis ce travail.

La nécessité qui s'impose à l'heure actuelle de dépister toujours plus précocement et avec le plus de précision possible les états diabétiques latents, a multiplié les tests de sensibilisation du métabolisme hydrocarboné.

A côté de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale qui reste pour la majorité des auteurs la plus "sensible" (FAJANS) de nombreux tests ont en effet été préconisés ; qu'il s'agisse d'épreuve de sensibilité à l'insuline ou d'épreuves de surcharge glucosée sensibilisées par un dérivé cortisonique.

La découverte des substances hypoglycémiantes par voie buccale, et plus précisément des sulfamides hypoglycémiants ont encore enrichi l'arsenal de ces épreuves.

Reprenant les expériences cliniques de JAMBON, LOUBATIERES multiplia les processus expérimrntaux et aboutit à sa conception actuelle du mécanisme d'action de ces dérivés sulfamidés. Ceux-ci exerceraient une véritable activation des cellules B des îlots de LANGERHANS, pour certains même il s'agirait d'une véritable néoformation cellulaire, l'ensemble aboutissant à la production d'insuline endogène. Bientôt d'ailleurs des expériences chez l'animal à type de pancréatectomie totale, ou à l'opposé de circulation croisée, venaient confirmer le rôle indispensable, sinon exclusif, du pancréas dans le mode d'action

de ces corps sulfamidés. Cette théorie, expliquant aussi le mécanisme hypoglycémiant, est à peu près universellement reconnue aujourd'hui. Parallèlement la découverte par FRANK-FUCHS et BERTRAM du premier dérivé sulfamidé utilisable cliniquement, suivi bientôt par de nombreux autres sulfamides, vint confirmer le rôle hypoglycémiant de ces corps, administrès par voie buccale.

C'est le mérite de MIRSKY, DIENGOT et DOLGER, d'avoir montré les premiers que chez les sujets atteints de diabète, la réponse hypoglycémique à une dose test orale de sulfamide, différait considérablement de celle de sujets non diabétiques.

A leur tour, UNGER et MADISON reprirent cette notion et définirent une véritable épreuve de dépistage du diabète : le test intraveineux au Tolbutamide.
La technique de l'épreuve est simple. Chez un sujet à jeun, ayant reçu les 3 jours précédents, une dose d'hydrates de carbone au moins égale à 300 grammes par 24h., on injecte , en intraveineuse, doucement en deux minutes, I grammes de sel sodique de Tolbutamide. La glycémie est effectuée par ponction veineuse avant l'épreuve, puis I0 minutes, 20 minutes, 30 minutes et 60 minutes après l'administration du Tolbutamide.

Ces auteurs publièrent en I957 leurs premiers résultats concernant I79 sujets :

20 minutes après l'injection intraveineuse de Tolbutamide :

- 95% des diabètiques avaient une glycémie dont la valeur atteignait encore au moins 80% de la valeur glycémique initiale.

- 96% des sujets non diabétiques avaient une glycémie

dont la valeur était inférieure à 84% de la valeur initiale : les auteurs considéraient la zone entre 80 et 84% comme suspecte.

30 minutes après l'injection intraveineuse de Tolbutamide :

- 99% des sujets non diabétiques avaient une glycémie dont la valeur était égale ou inférieure à 77% de la glycémie initiale.

Les auteurs concluaient au terme de ces épreuves que les sujets dont la chute glycémique est de :

- 75 à 79% de la valeur glycémique initiale, ont 2I% de chance d'être diabétique

- 80 à 84% de la valeur glycémique initiale, ont 56% de chance d'être diabétique.

- 85 à 89% de la valeur glycémique initiale, ont 9I% de chance d'être diabétiques.

Enfin ces auteurs considéraient que ce test au Tolbutamide intraveineux était entaché d'une marge d'erreur beaucoup plus minime que l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale. Les valeurs normales définissant la courbe du sujet non diabétique pouvaient être considérées comme : une chute à 20 minutes supérieure à 20%

une chute à 30 minutes supérieure à 23%

une remontée glycémique franche à 60 minutes après l'injection de Tolbutamide intraveineux.

De nombreux auteurs reprirent alors l'étude de ce test.

En I958, ZAROWITZ et EIS rapportèrent leurs résultats concernant 69 patients parmi lesquels étaient répartis 25 sujets diabétiques, 25 sujets non diabétiques.

Ces auteurs, modifiant un peu l'interprétation de la courbe de UNGER et MADISON, portent une attention particulière sur 2 points principaux de la courbe :

- la chute glycémique 40 minutes après l'injection de Tolbutamide
- la remontée glycémique compensatrice du phénomène hypoglycémique

Chez leurs 25 sujets non diabétiques, la chute glycémique est maximum à 40 minutes et chez tous ces sujets, il existe une remontée glycémique franche à 60 minutes.

Chez leurs 25 sujets diabétiques, la chute glycémique à 40 minutes n'est que de 23% par rapport à la glycémie initiale. Surtout, fait important, cette chute apparaît moins brutale, plus prolongée, sans réponse compensatrice au phénomène hypoglycémique, dans les 20 minutes.

Cette continuité de la chute glycémique apparait particulièrement importante à ces auteurs, car certains diabétiques sont capables de répondre promptement à l'injection de Tolbutamide, mais le reste de la courbe présente toujours une allure descendante, continue, sans remontée dans le temps des 60 minutes de l'épreuve.

En I959 WALLANCE-OWEN, JOPLIN et FRASER tentèrent de juger le rapport possible entte la réponse à l'injection de Tolbutamide et l'activité insulinique plasmatique (test du diaphragme du rat). Ils s'adressèrent à 5 sujets normaux et I7 sujets diabétiques dont 5 d'entre eux avaient un diabète sévère, avec cétosurie.

Les résultats suivants furent obtenus :

parmi les 5 sujets au diabète sévère, avec cétosurie, l'injection intraveineuse de 2 grammes de Tolbutamide n'entraîna aucune augmentation de l'activité insulinique périphérique. Parmi les I2 sujets, qui répondaient cliniquement à un traitement oral hypoglycémiant, l'activité insulinque périphérique était comparable, après injection de Tolbutamide, à celle des sujets normaux.

Enfin le taux de la glycémie variait de façon parallèle à celui de l'activité insulinique plasmatique. Chez ces I2 sujets diabétiques la glycémie baissait de 35 à 40% par rapport à la glycémie initiale. Chez les 5 malades diabétiques, avec acidose, la chute glycémique était nulle ou inférieure à I0%.

Ainsi l'activité plasmatique insulinique, sous l'effet d'une injection intraveineuse de Tolbutamide, semble bien, chez le sujet normal ou atteint d'un diabète léger, augmenter de façon parallèle à la chute glycémique. Pour ces auteurs ce fait vient confirmer la théorie physiolopathologique de LOUBATIERES:

la production d'insuline endogène étant sous la dépendance de l'activation des cellules B pancréatiques, par le sulfamide hypoglycémiant. PFEIFFER E.F. , PFEIFFER M., DITSCHVNEIT, reprenant une étude identique concluent également à l'augmentation de l'activité insulinique plasmatique et à la chute glycémique après injection intraveineuse de tolbutamide. Mais ces auteurs apportent un fait important : au cours de cette épreuve il n'éxiste aucune augmentation de l'activité insulinique plasmatique chez le diabétique jeune, insulinoprive. Ces auteurs concluent de leur expérimentation chez l'animal que le Tolbutamide entraîne une stimulation de la sécrétion insulinique pancréatique : cependant celle-ci semble insuffisante pour expliquer la totalité du phénomène : en effet chez l'animal une activité plasmatique insulinique apparaît beaucoup plus élevée, après Tolbuta-

dans le système veineux porte, que dans la veine periphérique fémorale, ce qui laisse supposer un rôle de contrôle possible, exercé par la cellule hépatique.

En I96I KAPLAN reprenant l'étude de ce test au Tolbutamide chez 456 malades ambulatoires en affirme l'excellente reproduction, et lui reconnait une corrélation certaine avec les données de l'hyperglycémie provoquée par voie orale, pour le dépistage des états diabétiques latents.
La même année CONNet FAJANS, s'attachant au dépistage précoce des états prédiabétiques, étudient les résultats de ce test, pratiqué 60 fois sur un groupe de 49 malades. Ces auteurs, tout en reconnaissant une certaine valeur à ce test, lui préfèrent l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale, parce que plus sensible et plus fidèle.

Enfin, au dernier Congrès International du diabète à Genève en I96I, plusieurs auteurs vinrent porter leur expérience de ce test et confirmer son intérêt. HABICHT J.P et CONSTAM G.R., étudiant cette épreuve chez 60 sujets, comparativement à l'épreuve d'hyperglycémie provoquée, concluent à la valeur objective de ce test au Tolbutamide. POTE W.W.H., s'appuyant sur 78 tests, insiste sur la valeur de la glycémie une heure parès l'injection intraveineuse de Tolbutamide.

Plus récemment GUINET P., TOURNIAIRE J. et LEVRAT R., exposent leurs résultats, d'une expérience encore fragmentaire intéressant 50 sujets. Ils en déduisent et suggèrent :

- la possibilité de pouvoir simplifier l'épreuve en construisant une courbe à partir de 3 dosages glycémiques : glycémie de départ, glycémie à la 30ème minute, glycémie à la 2ème heure.

- la nécessité de prolonger l'épreuve en pratiquant le 3ème dosage 2 heures ou même 3 heures après l'injection de Tolbutamide, particulièrement dans les courbes d'aspect intermédiaire ou chez l'obèse.

- le fait enfin, que le test au Tolbutamide intraveineux ne saurait remplacer l'épreuve d'hyperglycémie provoquée dans le cadre du syndrome vasculaire prédiabétique.

La Revue de la littérature, concernant le test intraveineux au Tolbutamide, imaginé par UNGER et MADISON dans le dépistage des diabètes légers, nous permet ainsi de conclure :

- à la nécessité de juger la chute glycémique 20 et 30 minutes après le début de l'épreuve, mais aussi l'importance de la remontée glycémique au bout de 60 minutes.

- à une certaine corrélation entre ces deux épreuves de tolérance au Tolbutamide intraveineux et de surcharge glucosée orale.

Il nous a semblé intéressant de reprendre pour notre compte cette étude sur un double plan :

- Essai d'interprétation de la valeur du test au Tolbutamide intraveineux dans le dépistage des états diabétiques latents.

- Comparaison de sa valeur de dépistage par rapport à celle de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par surcharge glucosée orale.

QUALITE DES MALADES ETUDIES .

Notre étude a porté sur 69 sujets.

Il s'agit de I7 femmes et de 52 hommes.

Leur âge varie de 2I à I00 ans :

I4 sujets ont un âge inférieur à 50 ans : I femme, I3 hommes.

I8, un âge allant de 50 à 60 ans : 2 femmes et I6 hommes.

23, un âge allant de 6I à 70 ans : 6 femmes et I7 hommes.

I2, un âge allant de 7I à 83 ans : 7 femmes et 5 hommes.

I sujet est âgé de I00 ans : une femme.

Nous avons choisi ces sujets parce qu'ils étaient plus ou moins suspects de présenter un trouble du métabolisme hydrocarboné. Il s'agit en effet de :

- I5 sujets ayant présenté soit une glycosurie spontanée, soit une glycémie à jeun Ig,50.
- 32 "artériels"(1), c'est à dire de sujets ayant présenté :
  - soit un infarctus du myocarde confirmé par l'électrocardiogramme
  - soit une artérite des membres inférieurs
  - soit un syndrome vasculaire cérébral
  - soit des manifestations vasculaires diverses :

(1) Thèse G. CREMER (I96I)"Dépistage des troubles glyco-régulateurs au cours des maladies vasculaires dégénératives".

douleurs coronariennes, modifications du fond d'oeil, hypertension artérielle avec une maxima $\geqslant$ I8, troubles électriques à type d'ischémie coronarienne.

- I4 obèses.
- 2 diabètes rénaux
- 2 cas de diabète familial
- 1 hypoglycémies
- 2 cholecystectomies
- I impuissance sexuelle

Nous avons réparti ces sujets en 5 groupes :

I - Dans le premier groupe nous avons rassemblé les sujets qui présentent :

- soit une glycosurie spontanée
- soit une glycémie à jeun $\geqslant$ Igr.50
- soit une hyperglycémie provoquée (HGP) dont la flèche est $\geqslant$ 2gr.50, tandis que la glycémie à 2 heures est $\geqslant$ Igr.50.

Ce sont donc des "diabétiques certains" ; il y en a 20.

II - Dans le deuxième groupe sont rassemblés les sujets qui présentent une HGP dont la flèche est $\leqslant$ Igr.60 et la glycémie à 2 h. $\leqslant$ Igr.20.

Il y en a I3.

III - Dans le troisième groupe, l'HGP a:

- 2 $\leqslant$ une flèche $<$ 2gr.50
- une glycémie à 2h. $>$ Igr.20.

IO sujets entrent dans ce groupe.

IV - Dans le quatrième groupe l'HGP a :

- Igr.6 < une flèche < 2gr.
- une glycémie à 2h. > Igr.20

9 sujets.

V - Le cinquième groupe rassemble les sujets qui présentent une HGP dont la courbe est difficile à interpréter :

A) L'HGP a une flèche ≥ Igr.60, mais la glycémie à 2h. est < Igr.20.
11 sujets.

B) L'HGP a une flèche < Igr.60, mais la glycémie à 2h. est > Igr.20.
6 sujets.

TECHNIQUE DE PRELEVEMENT ET DE DOSAGE

I - Epreuve d'Hyperglycémie provoquée : (H.G.P.)

Le sujet laissé à un régime normal la veille de l'épreuve, absorbe le matin à jeun 50 gr. de glucose dilué dans I00cc. d'eau. Il est prélevé dans une veine 4cc. de sang sur un mélange à parties égales de fluorure de sodium et d'oxalate de sodium. Les prélévements sont effectués : à jeun ; ½ h. 1 h. I h.½ 2 h. exceptionnellement 2 h.½ après le début de l'épreuve.

- Principe de dosage : réduction par le sucre sanguin, en milieu alcalin, du ferricyanure en ferrocyanure de potassium. L'excès de ferricyanure utilisé est alors dosé. Le dosage est fait par l'autoanalyseur de technicon.

II - Test au Tolbutamide intraveineux (TTB-IV)

Après avoir effectué une glycémie à jeun, l'on injecte par voie intraveineuse, lentement en 3 minutes I gr. de tolbutamide dilué dans 20cc. d'eau distillée. 20' après la fin de l'injection, l'on effectueune prise de sang ; puis à 30' ; 40' ; 50' et 60'.

ETUDE DU GROUPE I

Il rassemble les sujets qui ont présenté :

- une glycosurie spontanée
- ou bien une glycémie à jeun $\geqslant$ Igr.50
- ou bien une HGP avec flèche $\geqslant$ 2gr.50 et une glycémie à 2h. $\geqslant$ Igr.50.

20 sujets entrent dans ce groupe. On peut les considérer comme "diabétiques certains" ; deux sujets seulement ont reçu de l'insuline : R Vincent, observation N°I5 : IO unités d'Insuline Ordinaire pendant 5 jours uniquement ; M. Adrien, Obs. N° I7, qui depuis plusieurs années reçoit environ 32 PZ par jour. Dans ce dernier cas le TTB-IV a été fait après remplacement de son insuline retard par de l'insuline ordinaire pendant 48h. et arrêt de cette dernière de 24h.

Les 20 observations sont résumées, puis les résultats groupés dans un tableau.

- Obs. 1

C. Maurice, 65 ans, hospitalisé en mai 62 pour une baisse rapide de l'acuité visuelle depuis I ou 2 mois. Son médecin vient de découvrir une glycosurie importante. Pas de diabète familial. Pas d'artérite des membres inférieurs. Pas de douleurs coronariennes.
TA = I4-8. Urée = Ogr.30/l. FO = artériosclérose importante ; énorme cataracte bilatérale. Glycosurie : + . Cycle glycémique : 8h. : Ogr.95 ; I4h. : 2gr./l. Quelques jours après HGP : 0,90/2,24/2,80/2,20/I,72. (Lorsqu'il n'est rien précisé cela signifie que les prises de sang ont été effectués : à jeun (½h./Ih./Ih½/2h.).TTB-IV : I avant l'injection/0,93 à 20'/0,80 à 30'/0,73 à 40'/0,70 à 50'/0,68 à 60'/soit une chute de 7% à 20' ; 20% à 30'. Pas de remontée à 60'.

- ObS. 2

R. Georges, 52 ans, Im74, II0 Kgs. Hospitalisé en mars 62 pour épistaxis.Hypertendu depuis l'âge de 28 ans.

Obésité remontant à l'enfance. Père obèse diabétique de la 50ne Pas de douleurs coronariennes. Pas d'artérite des membres inférieurs.
TA ≠ 22-IO. Urée = Ogr,55. ECG = inversion de T dans les précordiales gauches. HGP = Igr,50/2gr28/3gr/3gr32/3gr24. TTB-IV : 0,96/0,96/0,87/0,85/0,78/0,74. Soit une chute de 0% à 20' ; de 9% à 30'. Pas de remontée.

-Obs. 3

P. Léon, 8I ans, est vu à la consultation en mai 62 pour diabète. Pas de diabète familial. Son diabète a été découvert en I954 et traité depuis par le seul régime. C'est un hypertendu chronique. Pas de douleur coronarienne. Pas d'artérite des membres inférieurs.
L'on fait : HGP : I,74/2,I4/2,46/3,I4/3,04. TTB-IV : I,60/I,60/ I,58/I,58/I,44/I,44. Soit une chute de 0% à 20' ; de I,5% à 30'. Pas de remontée.

- Obs. 4

Mme D. Angela. 78 ans, hospitalisée en mai 52 pour hémiplégie gauche. Hypertension, découverte il y a un an, à 26, puis stabilisée à 22. Pas de diabète familial.
TA = I7,9. Urée = 0,45. ECG = normal. FO = quelques exsudats. Glycosurie = 0. Glycémie = I,45. Environ I0 jours après : HGP = I,I2/2,05/2,50/2,28/2,02. TTB-IV = 0,96/0,84/0,74/0,64/0,58/0,54. Soit une chute de I2,5% à 20' ; de 22% à 30', pas de remontée.

- Obs. 5

Mme. A. Eugénie, 4I ans, 90 Kgs. Son diabète a été découvert en I954, à la suite de l'accouchement d'un enfant mort né, pesant 5Kgs. Pas de diabète familial ; 2 enfants vivants non diabétiques. Ce diabète dont la glycémie en I956 dépasse les 3gr. et la glycosurie les 40 gr., est traité au régime et au tolglybutamide.
En I957 : HGP = I,I0/I,70 à 3/4h/I,35 à 2h.
En I962 : TA = I5-9. TTB-IV = I,95/I,82/I,76/I,74/I,7I/I,69. Soit une chute de 6,6% à 20' ; de 9,6% à 30', pas de remontée.

- Obs. 6

M. Georges, 63 ans. A la suite d'une hospitalisation en déc. 6I pour bronchite, l'on découvre dans les urines : 5gr. de sucre/24h.
L'HGP = I,20/I,90/2,64/2,44/2,I0/ avec glycosurie : + . TTB-IV = I,40/I,38/I,24/I,28/I,20/I,I5. Soit une chute de I,4% à 20' ; de I0% à 30' ; pas de remontée.

Le malade suivi à la consultation est mis au règime et au tolglybutamide.

- Obs. 7

P. Jean 52 ans, Im75, 98 Kgs. Présente une P.S.H droite. En déc.6I, l'on découvre un glycémie à I,55 et une glycosurie : + . Pas de diabète familial.
Une semaine après HGP = I,37/2,26/2,64/2,32/2,32 avec glycosurie + . Le TTB-IV = I,40/I,20/I,I0/I,I3/I,I2/I,I0. Soit une chute de I4% à 20' ; de 22% à 30', pas de remontée.

- Obs. 8

Mme. M. Aquelina, 60 ans, Im50, 74 Kgs. A la suite d'une hospitalisation à Bichat pour pneumonie, l'on découvre une glycosurie = + et une glycémie à jeun élevée. Pas de diabète familial. Un enfant dépassant 4 Kgs. à la naissance.
En Déc. 6I : glycémie I,80. Glycosurie = + . TTB-IV = I,94/I,83/ I,75/I,7I/I,60/I,54/. Soit une chute de 5,6% à 20' ; de 9% à 30', pas de remontée.
Le malade est mis au régime et au tolglybutamide.

- Obs. 9

V. Armand, 57 ans, Im65, 73 Kgs. est suivi à la consultation de diabète à la suite de la découverte d'une glycosurie = + . Pas de diabète familial.
Urée = 0,42. Chol. = 2,74. HGP = I,25/2,39/2,62/2,I2/I,23 à 2h30. TTB-IV = I,23/I,02/0,90/ à 30'/0,80 à 60'. Soit une chute de I7% à 20' ; de 26,8% à 30', pas de remontée.

- Obs. I0

M. André, 49 ans, Im62, 58 Kgs. est suivi à la consultation de diabète pour glycosuire = +. Pas de diabète familial.
L'HGP = I,20/2/2,24/2,22/I,59. TTB-IV = I,I9/0,95 à 20'/0,94 à 30'/0,86 à 60'. Soit une chute de 20% à 20' ; de 20,9% à 30', pas de remontée.

- Obs. 11

G. Marcel, 28 ans, Im67, 59 Kgs600. Découverte d'une glycosurie à l'examen de santé. Pas de diabète familial.
HGP = I,I0/I,32/2,32/I,36 à Ih30/I,05 à 2h30. TTB-IV = I/0,95/ 0,85 à 30'/0,80 à 60'. Soit une chute de 5% à 20' ; de I5% à 30', pas de remontée.

- Obs. 12

G. Pierre, 32 ans, Im74, 76 Kgs. présente un furoncle. On lui fait systématiquement une HGP = I,I8/2,22/2,6I/ I,98/I,0I à 2h30. TTB-IV = I,I0/I,I5/0,99 à 30'/0,82 à 60'. Soit une augmentation de 4,5% à 20' ; une chute de I0% à 30', pas de remontée.

- Obs. I3

S. Georges, 56 ans, hospitalisé en mai 62 pour eczéma aigu se développant à partir d'un furoncle de la cuisse chez un diabétique. Son diabète a été découvert il y a 4 ans. Pas de diabète familial. Pas d'artérite des membres inférieurs. Pas de douleur coronarienne.
Uré = 0,30. Glycosurie = + . Test au TB- IV . = 2,68/2,54/2,60/ 2,44/2,34/2,28. Soit une chute de 5,2% à 20' ; de 3% à 30', pas de remontée.

- Obs. I4

D. André, 57 ans, Im66, 59 Kgs. hospitalisé en Févr. 62 pour la 6ème fois pour douleurs abdomino-thoraciques violentes chez un malade présentant un kyste du pancreas et un infarctus du myocarde datant de 59 et récidivant en 6I. En mai 60, l'on avait découvert une glycosurie = I2gr/j. Pas d'artérite des membres inférieurs.
TA = I4-IO. Urée = 0,50. ECG = infarctus antéro septal ancien. TTB-IV = I,58/I,48/I,25/I,20/I,02/I,02. Soit une chute de 6% à 20' ; de 20,8% à 30', pas de remontée.

- Obs. I5

R. Vincent, 57 ans, hospitalisé pour pneumopathie aigue chez un cirrhotique.
TA = I2-7. Urée I,20 (mais par la suite elle va redevenir normale). Glycosurie = +.Glycémie = 2,4g/l puis 4g/l, 2 jours après. Le malade reçoit IO Unités d'Insuline O. pendant 5 jours. 3 Semaines après : HGP = I,58/2,02/2,45/2,6/2,6. TTB-IV = I,68/I,65/ I,62/I,57/I,50/I,48. Soit une chute de I% à 20' ; de 2% à 30', pas de remontée.

- Obs. I6

N.GU. V.T, 54 ans admis pour douleurs de l'hypochondre droit. C'est un grandalcoolique et un ancien tuberculeux. Urée = 0,45. Glycosurie = +; son dosage donne : 43g35/j. HGP= 2,88/3,96/4,54/4,50/4,44. TTB-IV = I,85/I,78/I,70/I,62/I,52/I,45. Soit une chute de 3,8% à 20' ; 8% à 30', pas de remontée.

- Obs. I7

M. Adrien, 80 ans est diabétique depuis 24 ans. Son diabète à peu près équilibré par 32 PZ se complique d'une artérite du membre inférieur droit avec gangrène du pied ; une amputation I/3 moyen I/3 inférieur cuisse droite est nécessaire. Pas de diabète familial. Pas de douleur coronarienne.
TA = I4-8. Urée = 0,30. FO = signe du croisement ; veines dilatées et tortueuses. Test au tolbutamide : fait après remplacement de son insuline retard par de l'insuline ordinaire pendant 48h. et arrêt de cette dernière de 24h. il donne = 2,77/2,60/ 2,54/2,48/2,4I/2,33. Soit une chute de 6,2 à 20' ; de 8,4% à 30'. Pas de remontée.

- Obs. I8

Mme. N. Marie, I00 ans, 37 Kgs, est hospitalisée pour une épisode pulmonaire subaigu. Pas d'artérite des membres inférieurs. Pas de douleur coronarienne. Pas de diabète familial.
TA = I0-4. Urée = 0,55. ECG = normal. Glycosurie = 0. L'HGP donne I,34/I,86/2,64/2,70. TTB-IV = I,08/I,02/0,83 à 30'/0,68 à 60'/ 0,59 à 90'/0,58 à I20'. Soit une chute de 5,5% à 20' ; de 23% à 30', pas de remontée à 60'.

- Obs. I9

Mme. M. Aléxandrine, 77 ans, est hospitalisée en avril 62 pour une hémiplégie gauche. C'est une hypertendue (HTA découverte à 40 ans) porteuse de reins polykystiques (en I938 : hématurie révélatrice). Pas de signes de coronarite. Pas de diabète familial.
TA = 20-9. Urée = 0,55. F.O = artériosclérose, signe du croisement. ECG = normal. Glycosurie = 0.

2 Semaines après l'accident = HGP = I,34/2,38/3,28/3,04/ 3. TTB-IV = I/I/0,90/0,80/0,7I/0,70. Soit une chute de 0% à 20'; de I0% à 30', pas de remontée à 60'.

- Obs. 20

C. Maurice, 65 ans, est hospitalisé en mai 62 pour une baisse rapide de l'acuité visuelle et une glycosurie importante. Pas de diabète familial. Pas d'artérite des membres inférieurs. En I959 : gastrectomie pour ulcère.
TA = I4-8. Urée = 0,40. Glycosurie = +. F.O= pas de rétinite diabétique ; sclérose vasculaire importante ; énorme cataracte bilatérale. HGP = 0,90/2,24/2,80/2,22/I,72. TTB-IV I/0,93/0,80/ 0,73/0,70/0,68. Soit une chute de 7% à 20' ; de 20% à 30', pas de remontée à 60'.

TABLEAU I

Numéro	Age	Obésité	Découverte du diabète	Glycosurie	HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE						TEST AU TOLBUTAMIDE IV			
					A Jeun	I/2h.	Ih.	Ih.I/2	2h.	2h.I/2	Chute à 20'	Chute à 30'	Pas de remontée	Remontée
I	65		Récente	+	0,90	2,24	2,80	2,20	I,72		7%	20%	+	
2	52	+	Récente		I,50	2,28	3	3,32	3,24		0%	0%	+	
3	8I		8 ans	+	I,74	2,I4	2,46	3,I4	3,04		0%	I,5%	+	
4	78		Récente		I,I2	2,05	2,50	2,28	2,02		I2,5%	22%	+	
5	4I	+	8 ans	+	I,I0		I,70		I,35		6,6%	9,6%	+	
6	63		Récente	+	I,20	I,90	2,64	2,44	2,I0		I,4%	I0%	+	
7	52	+	Récente	+	I,37	2,26	2,64	2,32	2,32		I4%	22%	+	
8	60	+	Récente	+	I,94						5,6%	9%	+	
9	57		Récente	+	I,25	2,39	2,62	2,I2		I,23	I7%	26,8%	+	
I0	49		Récente	+	I,20	2	2,24	2,22	I,59		20%	20,9%	+	

TABLEAU I (Suite)

Numéro	Age	Obésité	Découverte du diabète	Glycosurie	HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE						TEST AU TOLBUTAMIDE IV			
					A jeun	I/2h.	Ih.	Ih.I/2	2h.	2h.I/2	Chute à 20'	Chute à 30'	Pas de remont.	Remont.
II	28		Récente	+	I,I0	I,32	2,32	I,36		I,05	5%	I5%	+	
I2	32		Récente		I,I8	2,22	2,6I	I,98		I,0I	4,5%	I0%	+	
I3	56		4 ans	+	2,68						5,2%	3%	+	
I4	57		2 ans	+	I,58						6%	20,8%	+	
I5	57		Récente	+	I,58	2,02	2,45	2,6	2,6		I%	2%	+	
I6	54		Récente	+	2,88	3,90	4,I4	4,50	4,44		3,8%	8%	+	
I7	80		24 ans	+	2,77						6,2%	8,4%	+	
I8	I00		Récente		I,34	I,86	2,64	2,64	2,70		5,5%	23%	+	
I9	77		Récente		I,34	2,38	3,28	3,04	3		0%	I0%	+	
20	65		Récente	+	0,90	2,24	2,80	2,22	I,72		7%	20%	+	

En examinant le tableau I, nous pouvons faire les constatations suivantes :

- Il s'agit le plus souvent d'un diabète dont la découverte est récente et ne remonte pas à plus d'un an (I5 fois sur 20).

- Dans le test au tolbutamide, la chute à 20' a une valeur moyenne de 6,2%. Toutes les valeurs sont $\leqslant$ 20% (une seule fois la valeur = 20%).

- A 30', la chute moyenne est de I2,8%. Toutes les valeurs sont $\leqslant$23% sauf une qui égale 26,8% (Obs.9).

- Dans aucun test il n'y a de remontée de la glycémie à 60'.

Au total nous avons I9 tests sur 20 qui donnent une réponse de type diabétique, c'est à dire caractérisée par :
- une chute à 20' $\leqslant$ 20%
- " " à 30' $\leqslant$ 23%
- et pas de remontée de la glycémie à 60'.

Ce n'est que dans un seul cas (Obs.9) que la chute à 30' $>$ 23% (26,8%) rend le test plus difficile à interpréter malgré l'absence de toute remontée de la glycémie à 60' et une chute à 20' inférieure à 20% (I7%).

Nous considérons ce test comme très suspect même si nous ne le plaçons pas parmi les tests franchement positifs.

Le test au tolbutamide nous apparaît donc, dans ce groupe, comme un test de valeur identique à celle de l'hyperglycémie provoquée pour confirmer un état diabétique léger.

ETUDE DU GROUPE II

Les sujets du Groupe II présentent une HGP normale puisque la flèche est $\leqslant$ I,60 et la glycémie à 2h. $\leqslant$ I,20 (Dans aucun cas simultanément la flèche = I,60 et la glycémie à 2h. = I,20.)

I3 sujets entrent dans ce groupe. Leurs observations sont résumées puis les résultats groupés dans le tableau II.

- Obs. 2I

P. Alphonse, 63 ans, 66 Kgs.,Im64, est hospitalisé en Août 60 pour douleurs précordiales intenses faisant craindre un infarctus. Depuis 2 mois il souffre d'un angor d'effort. Pas de diabète familial.
TA = I7-9. Urée = 0,50. ECG = montre des signes d'ischémie mais pas de signes de nécrose. FO = artériosclérose modérée. Glycosurie = 0.

En 6I : artérites des membres inférieurs.

En 62 : HGP = I/I,60/I,48/I,20/I. TTB-IV = 0,98/0,64/0,50/0,40/0,50/0,59. Soit une chute de 34% à 20'; 48% à 30', remontée à 60' de 47,5% (par rapport à la glycémie minimum).

- Obs. 22

L. Ben Bel, 46 ans, hospitalisé en janvier 62 pour douleurs de l'hypochondre droit. Tous les examens biologiques et radiologiques sont normaux et n'expliquent pas cette douleur.
TA = I2-7. Urée 0,40. Glycosurie = 0.HGP = 0,86/0,95/I,06/I,07/I,20. TTB-IV = 0,8I/0,54/0,42/0,52/0,68/0,7I. Soit une chute de 33% à 20' ; 48% à 30', remontée à 60' de 69%.

- Obs. 23

G. Colbert, 5I ans, 6I Kgs., Im64, hospitalisé pour épistaxis postérieure abondante, spontanée et récidivante. On ne retrouve pas de cause locale. Pas d'hypertension artérielle dans les antécédents.Pas de diabète familial.
TA = 9-5. Pas de glycosurie. HGP = 0,82/I,I8/I,02/0,62/0,68. TTB-IV = 0,76/0,62/0,48/0,46/0,50/0,55. Soit une chute de I8,4% à 20' ; 36,8% à 30', remontée à 60' de I9,5%.

- Obs. 24

L. André, 68 ans, 54 Kgs., Im59, hospitalisé en avril 62 pour HTA datant de 5 ans et troubles trophiques du

pied gauche. Pas d'artérite aux membres inférieurs. Pas de douleurs précordiales.
TA = 22-11. Urée = 0,30. ECG = normal. FO = artériosclérose légère. Glycosurie = 0. HGP = 0,80/I,I0/I,I5/I,20/0,9. TTB-IV = 0,72/0,55/0,49/0,4I/0,37/0,44. Soit une chute de 24% à 20' ; de 32% à 30', remontée de I8,9% à 60'.

- Obs. 25

J. Marcel, 42 ans, hospitalisé en mai 62 pour malaise survenant chez un malade ayant fait en 57 un infarctus du myocarde.
TA = I3-7. Urée = 0,35. Glycosurie = 0. FO = normal. ECG = pas d'anomalies électriques récentes. Ondes Q en D3 datant de 57. HGP = 0,84/I,38/I,60/I,38/I,08. Le TTB-IV fait 2 semaines après l'HGP donne : I,20/I,I2/I,08/0,96/0,90/0,82. Soit une chute de 6% à 20' ; de I0% à 30' et pas de remontée à 60'. Il s'agit donc d'un test franchement diabétique, contrastant avec l'HGP presque normale.

- Obs. 26

P. Jean-François, 62 ans, 83 Kgs., hospitalisé en févr. 62 pour oedème aigu du poumon fébrile. En 57, il a fait un infarctus postérieur et depuis I an : dyspnée d'effort qui s'aggrave. Pas d'artérite des membres inférieurs.
TA = I4-8. Urée = 0,35. ECG = ondes Q en D3 et VF ; bloc de branche gauche. HGP (mai 62) = I,09/I,47/I,29/I,I3/I,20. TTB-IV = I,26/I/0,86/0,70/0,68/0,66. Soit une chute de 20,6% à 20' ; 3I% à 30', pas de remontée à 60'.

- Obs. 27

M. Antoine, 52 ans, 72 Kgs., consulte en janv. 62 pour glycosurie découverte tout récemment. Pas de diabète familial. L'HGP donne : I/I,24/I,40/I,II/0,80 avec glycosurie = ++ autour de Ih., il y a donc un léger abaissement du seuil d'élimination du glucose.
TTB-IV = I,I5/0,95/0,82/0,76/0,83/I. Soit une chute de I7,3% à 20' ; 28,6% à 30', remontée à 60' de 3I,5%.
Test de Conn = Ih. = I,78. 2h. = I,40

- Obs. 28

M. Maurice, 3I ans, Im68, 56 Kgs., présente un diabète rénal. Sa mère et son frère ont un diabète léger.
HGP = I,07/I,38/I,23/I,02/0,75 à 2h.30. TTB-IV = 0,99/0,76/0,64 à 30'/0,82 à 60'. Soit une chute de 23,2% à 20' ; 35% à 30', une remontée de 28%

- Obs. 29

M.P. 70 ans, a fait en 54 un infarctus du myocarde. En 62 : il va bien. Il n'a pas de diabète familial. Pas

d'artérite des membres inférieurs.
TA = I4-8. Urée = 0,35. l'ECG est normal en 62. HGP = 0,92/0,97 I,09/I,I6/I,I6. TTB-IV = 0,84/0,60/0,48/0,36/0,40/0,44, soit une chute de 28% à 20' ; 42% à 30' et une remontée de 22%

- Obs. 30

R. René, 73 ans, est hospitalisé en Mai 62 pour un infarctus du myocarde. Pas d'artérite des membres inférieurs. Pas de diabète familial.
TA = II-7. Urée = 0,50. ECG = onde Q S en V1, V2, V3, VF et D3. Pas de glycosurie. HGP = 0,76/I,20/I,48/I,32/I,20. Le TTB-IV donne : 0,76/0,58/0,50/0,48/0,53/0,60, soit une chute de 23% à 20' ; 34% à 30' et une remontée de 25% à 60'.

- Obs. 3I

C. Jean, 3I ans, 55 Kg., est épileptique depuis quelques années, mais l'on n'a pas de certitude électrique. Pas de diabète familial.
TA = I7-I0. Pas de glycosurie. HGP = 0,7I/0,98/0,70/I,34/ 0,88, le TTB-IV donne : 0,80/0,6I/0,48/0,45/0,53/0,58, soit une chute de 23% à 20' ; 40% à 30' et une remontée à 60' de 28,8%.

- Obs. 32

D. André, 40 ans, a subi une pancréato jejunostomie en Juin 6I pour pancréatite chronique dont les premières manifestations douloureuses remontent à 57.

En Septembre 62, TA = II-7. Urée = 0,32. L'HGP = 0,77/ I,36/0,84/0,92/0,55 ; ous notons la réaction hypoglycémique importante à 2h. Le TTB-IV donne : 0,90/0,70/0,58/0,53/0,55/ 0,63, soit une chute de 22,2% à 20' ; 35,5% à 30 et une remontée de I8,8% à 60'.

- Obs. 33

M. Serge, 2I ans, hospitalisé en Octobre 62 pour tentative de suicide.
TA = I2-9. Urée = 0,25. Glycémie à jeun : 0,65 ; devant cette hypoglycémie, l'on fait une HGP systématique qui est normale : 0,67/0,94/I,I0/0,77/0,77. Le TTB-IV donne : 0,80/0,62/0,57/0,58 0,66, soit une chute de 22,5% à 20' ; de 28,7% à 30' et une remontée de I5,7%.

TABLEAU II

Numéro	Age	Diagnostic	HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE						TEST AU TOLBUTAMIDE-IV			
			A jeun	I/2h.	Ih.	IhI/2	2h.	2h.I/2	Chute à 20'	Chute à 30'	Pas de remontée	Remontée
2I	63	Angor Clinique Artérite M.Inf.	I	I,60	I,48	I,20	I		34%	48%		47,5%
22	46	Douleurs Hypoch. inexpliquées	0,86	0,95	I,06	I,07	I,20		33	48%		69%
23	5I	Epistaxie inexpliquée	0,82	I,I8	I,02	0,62	0,68		I8,8%	36,8%		I9,5%
24	68	H.T.A	0,80	I,I0	I,I5	I,20	0,9		24%	32%		I8,9%
25	42	Infarctus	0,84	I,34	I,60	I,38	I,08		6%	I0%	+	
26	62	Infarctus	I,09	I,47	I,29	I,I3	I,20		20,6%	3I%	+	
27	52	Diabète rénal	I	I,24	I,40	I,II	0,80		I7,3%	28,6%		3I,5%
28	3I	Diabète rénal	I,07	I,38	I,23	I,02		0,75	23,2%	35%		28%
29	70	Infarctus	0,92	0,97	I,09	I,I6	I,I6		28%	42%		22%
30	73	Infarctus	0,76	I,20	I,48	I,32	I,20		23%	34%		25%
3I	3I	Epilepsie	0,7I	0,98	0,70	I,36	0,88		23%	40%		28,8%
32	40	Pancréatite	0,77	I,36	0,84	0,92	0,55		22,2%	35;5%		I8,8%
33	2I	Hypoglycémie	0,67	0,94	I,I0	0,77	0,77		22,5%	28,7%		I5,7%

Dans le Tableau II, nous voyons que :

- I0 fois sur I3 la chute à 20', dans le TTB-IV, est $>$ 20%.

- 3 fois sur I3 la chute à 20' est $<$ 20'% : il s'agit des observations 23 (I8,4%), 25(6%) et 27(I7,3%).

- A 30' : la chute est I2 fois sur I3 $>$ 23%, seule l'Obs. 25 a une chute de I0%.

- II fois sur I3, nous constatons la présence d'une remontée glycémique importante ; celle-ci a été calculée en pourcentage par rapport à la glycémie la plus basse. La valeur moyenne de cette remontée est de 29,5%. La valeur la plus forte est de 69% ; la valeur la plus faible de I5,7%

- Nous avons donc 9 tests au Tolbutamide-IV qui présentent:
  - une chute à 20' $>$ 20%
  - une chute à 30' $>$ 23%
  - une remontée importante $>$ I0%.

Ces tests, nous les considérons comme franchement négatifs, c'est à dire normaux.

- A ces 9 test normaux, nous pouvons rattacher 2 autres tests : ceux de l'Obs. 23 et 27 :

dans l'Obs. 23 la chute est de I8,4% à 20' ; 36,8% à 30' et la remontée de I9,5%.

dans l'Obs. 27, la chute est de I7,3% à 20' ; 28,6% à 30' et la remontée de 3I,5% .

Dans ces 2 tests la chute à 20' est donc un peu faible ; mais nous notons la valeur importante de la chute à 30'

dans l'Obs. 23 et de la remontée dans l'Obs. 27. Nous ne pouvons cependant pas considérer ces tests comme franchement normaux ; nous les plaçons à la limite du normal. D'ailleurs dans l'Obs. 27, nous avons pu constater que si l'HGP. est trictement normale, il n'en est pas de même du test de CONN : I,78 à Ih. ; I,40 à 2h.

- Le TTB-IV de l'Obs. 26 est difficile à interpréter, car si la chute est $>$ 20% à 20' et $>$ 23% à 30', il n'y a pas encore de remontée de la glycémie à 60' ; or l'absence de remontée, nous le verrons tout au long de cette étude, nous semble être une donnée très importante : nous ne pouvons parler de TTB-IV normal s'il n'y a pas de remontée importante de la glycémie à 60'

- Le TTB-IV de l'Obs.25 est franchement positif c'est à dire diabétique. Il s'agit d'un homme de 42 ans qui a 37 ans a fait un infarctus du myocarde. Le TTB-IV présente une chute de 6% à 20' ; I0% à 30' et pas de remontée de la glycémie à 60'. Nous notons cependant dans l'HGP. une flèche qui atteint les limites du normal (I,60 à Ih.).

Au total sur I3 HGP normales nous avons : 9 TTB-IV franchement négatifs (69%); 2, très voisins de la normale ; I, difficile à interpréter et un autre, positif. Les 2 tests ont donc dans l'ensemble, des réponses concordantes.

ETUDE DU GROUPE III

Dans le Groupe III l'HGP a : - $2 \leqslant$ flèche $< 2{,}50$
- et une glycémie à 2h $>$ I,20.

Il y a IO sujets dont voici les observations :

- Obs. 34

A Silvio, 67 ans, 65 Kgs. hospitalisé en avril 59 pour crise douloureuse épigastrique évoquant un infarctus. A déjà fait 2 crises analogues il y a 8 et 3 ans. Aux membres inférieurs, les oscillations sont légèrement diminuées.
TA = II-6. Urée = 0,40. ECG = montre un infarctus postérieur ancien. Glycosurie = 0, mais l'HGP est de type diabétique.

L'évolution semble satisfaisante et le malade est suivi à la consultation.

3 ans après l'HGP donne : 0,83/I,73/2,I5/2,24/I,26. TTB-IV = 0,92/0,76/0,7I/0,63/0,60/0,60. Soit une chute de I7% à 20' ; de 22% à 30' , pas de remontée.

- Obs. 35

C. Louis, 69 ans, 96 Kgs. hospitalisé en oct.58 pour hémiplégie droite avec subcoma. Les signes neurologiques vont régresser en 48h. Pas de diabète familial. Pas d'artérite aux membres inférieurs.
TA = I4-8. Urée = 0,70. Glycosurie = 0. Glycémie = I,40. ECG = normal. Une semaine après son accident : HGP = 0,86/I,45/I,76/I,8I/ I,76.

En mai 62 : HGP = 0,90/I,44/2,I0/I,84/I,28. TTB-IV = 0,90/ 0,90/0,86/0,80/0,80. Soit une chute de 0% à 20' ; de 4% à 30', pas de remontée à 60'.

- Obs. 36

Mme. S. Charlotte, 79 ans, 6I Kgs.700, hospitalisée en avril 62 pour un épisode aphasique régressant en quelques heures. Pas d'antécédents hypertensifs. Pas de diabète familial.
TA = I6-I0. Urée = 0,30. ECG = normal. Glycosurie = 0.

Un mois après : HGP = 0,94/I,52/2,I4/2,44/2,34. TTB-IV = 0,90/0,84/0,75/0,74/0,70/0,68. Soit une chute de 6,6% à 20' ; I6% à 30', pas de remontée.

- Obs. 37

Mme D. Jeanne, 65 ans, hospitalisée en Fév.62 pour état dépressif et obésité. Pas de douleur coronarienne. Pas d'artérite aux membres inférieurs.

TA = I5-8. Urée 0,40. ECG = normal. Glycosurie = 0. HGP = I,40/I,87/2,20/2,I5/2,04. TTB-IV = I,30/I,I0/I/0,90/0,84. Soit une chute de I5% à 20' ; 23% à 30', pas de remontée.

- Obs. 38

Mme. J. Camille, 7I ans, 63 Kgs., hospitalisée en mars 62 pour bronchite aigue. Sa bronchite se complique d'un rhumatisme infectieux traité à l'aspirine. Pas d'antécédents artériels ou diabétique.
TA = I2-7. Urée 0,35. Glycosurie = 0. ECG = arythmie complète. L'HGP = 0,98/I,6I/2,24/2,28/2,38. Le TTB-IV fait une semaine après l'HGP, donne : 0,84/0,65/0,48/0,39 à 40'. Arrêt à 40' pour cause de malaise hypoglycémique cédant très vite au traitement glucosé. Soit une chute de 22,6% à 20' ; 42% à 30' ; il n'y a pas encore de remontée à 40'.

- Obs. 39

Mme. C. Rose, 75 ans, 7I Kgs., hospitalisée en déc. 6I pour bronchopneumopathie aigue. C'est une hypertendue depuis I2 ans et une obèse. Pas de douleur coronarienne. Pas d'artérite aux membres inférieurs.
TA = I7-9. Urée = 0,60. ECG = normal. F.O. = artériosclérose. Glycosurie = 0. 3 semaines après : HGP = 0,96/I,76/2,07/I,97/I,64. TTB-IV = I/0,88/0,78/0,72/0,66/0,62. Soit une chute de I2% à 20' ; de 22% à 30', pas de remontée à 60'.

- Obs. 40

F. André, 3I ans, Im70, 66kgs400. A une mère diabètique. Une HGP systématique donne : I,09/I,54/2/I,75/0,98 à 2h30. Le TTB-IV = I,I6/I/0,90 à 30'/0,84 à 60'. Soit une chute de I3,7% à 20' ; de 22% à 30', pas de remontée à 60'.

- Obs. 4I

B. André, 73 ans, 42Kgs.300, est hospitalisé pour baisse de l'acuité visuelle et maladie de Parkinson. Gastrectomie pour ulcère duodenal à l'âge de 47 ans. Pas de diabète familial.
TA = I5-8. Urée = 0,20. Le FO découvre une cataracte. HGP = 0,82/I,92/2,24/2,04/I,37. TTB-IV = 0,83/0,67/0,58/0,52/o,50/0,48. Soit une chute de I9% à 20' ; 30% à 30' ; pas de remontée à 60'.

-Obs.42

L. Roger, 57 ans, présente une cataracte bilatérale de découverte récente. Les artères périphériques sont normales. Pas d'antécédent diabétique.
TA = 2I-I2, connue depuis plusieurs années. Glycosurie = 0.
Le II/I2/6I : HGP = I,I5/I,76/2,48/2,58/2,20. Le malade est mis au régime et au tolglybutamide.

En mars 62 : HGP = I,02/2,06/2,45/2,22/I,74. TTB-IV = 0,78/ 0,72/0,60/o,53/0,52/0,52. Soit une chute de 7,8% à 20' ; 23% à 30' , pas de remontée à 60'.

- Obs. 43

M.B., 68 ans, Im72, présente une goutte à répétition. Sa mère est diabétique.
L'HGP donne = I,04/I,66/2,08/2,I2/I,84. Le TTB-IV = I,I0/0,94/ 0,84/0,72/0,69/0,56. Soit une chute de I4,5% à 20' ; 23,6% à 30', pas de remontée à 60'.

TABLEAU III

Numéro	Age	Diagnostic	Obésité	HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE						TEST AU TOLBUTAMIDE IV.			
				A jeun	I/2h.	1h.	1hI/2	2h.	2hI/2	Chute à 20'	Chute à 30'	Pas de Remontée	Remontée
34	67	Infarctus		0,83	I,73	2,I5	2,24	I,26		I7%	22%	+	
35	69	Hémiplégie	+	0,90	I,44	2,I0	I,84	I,28		0%	4%	+	
36	79	Aphasie Régressive		0,94	I,52	2,I4	2,44	2,34		6,6%	I6%	+	
37	65	Etat dépressif	+	I,40	I,87	2,20	2,I5	2,04		I5%	23%	+	
38	7I	Rhumathisme infectieux		0,98	I,6I	2,24	2,28	2,38		22,6%	42%	Arrêt à 40'	
39	75	Bronchite Obésité	+	0,96	I,76	2,07	I,97	I,64		I2%	22%	+	
40	3I	Diabète familial		I,09	I,54	2	I,75		0,98	I3,7%	22%	+	
4I	73	Gastrectomie Cataracte		0,82	I,92	2,24	2,04	I,37		I9%	30%	+	
42	57	Cataracte HTA		I,02	2,06	2,45	2,22	I,74		7,8%	23%	+	
43	68	Diabète familial Goutte	+	I,04	I,66	2,08	2,I2	I,84		I4,5%	23,6%	+	

Dans le Tableau III, nous voyons que :

- 9 fois sur IO, la chute à 20' dans le TTB-IV est $<$ 20%

Seule l'Obs. 38 a une chute de 22,6%

- 8 fois sur IO, la chute à 30' est $\leqslant$ 23%.

Les Obs. 38 et 4I ont une chute à 30' respectivement de 42% et 30%

- Dans les IO Observations, il n'y a pas de remontée de la glycémie à 60', mais dans l'Obs. 38 le test a été arrêté à 40' pour cause de malaise hypoglycémique.

- Donc 8 TTB-IV sur IO sont franchement positifs, c'est à dire diabétiques, puisqu'ils présentent :

- une chute à 20' $<$ 20%
- une chute à 30' $\leqslant$ 23%
- pas de remontée à 60'.

- Le test au Tolbutamide de l'Obs. 38, ne peut-être interprété car il a été arrêté à 40'. Nous notons cependant que la chute à 20' est supérieure à 20% (22,6%) et à 30', supérieure à 23% (42%) ; à 40', il n'y a pas encore de remontée.

- Le test au Tolbutamide de l'Obs. 4I n'est pas franchement positif car à 30', la chute est trop importante : 30%. Le test est quand même très suspect car il ne présente pas de remontée et à 20' la chute est $<$ 20% (I9%).

Ces résultats confirment la valeur du TTB-IV ; ils montrent en effet que ce test est aussi sensible que l'HGP pour déceler un léger trouble du métabolisme hydrocarboné.

ETUDE DU GROUPE IV

Dans le groupe IV, l'HGP a

- I,6 < flèche < 2
- et une glycémie à 2h. > I,20

9 Sujets entrent dans ce groupe ; en voici les observations:

- Obs. 44

G.R. 7I ans, 70Kg., hospitalisé en septembre 6I pour une plaie de la cheville droite. L'examen trouve une artérite distale des membres inférieurs. Pas de diabète familial. TA = I4-8. Urée = 0,30. ECG = normal. FO. = artériosclérose très accentuée. L'HGP donne : I/I,20/I,25/I,85/2,I0.

Le malade est mis au tolglybutamide et en avril 62, HGP = I,08/I,34/I,65/I,72/I,70. TTB-IV = 0,92/0,78/0,75/0,65/0,64/0,62, soit une chute de I5% à 20' ; I8% à 30' , pas de remontée.

- Obs. 45

Mme. F. Marguerite, 65 ans, hospitalisée en avril 6I pour douleurs précordiales intenses de type angineux. Pas d'artérite des membres inférieurs.
TA = I5-8. Urée = 0,30. ECG = pas de signes d'insuffisance coronarienne. FO. = artériosclérose. Signe du croisement.

2 mois après = développement d'une P.S.H gauche très intense.

I an après , HGP = 0,98/I,34/I,74/I,60/I,48. TTV-IV = 0,98/0,88/0,82/0,76/0,70/0,66, soit une chute de I0% à 20' ; de I6% à 30', pas de remontée à 60'.

- Obs. 46

T. Jules, 83 ans, hospitalisé en novembre 6I pour hypertension. Mais survenue dans le service d'une hémiplégie droite avec coma.
TA = 22-11. Urée = 0,40. ECG = T ample, pointu et négatif dans les précordiales gauches. FO. = flou car cataracte bilatérale. HGP (Faite avant l'hémiplégie) = 0,85/I,25/I,44/I,62/I,65. TTB-IV = 0,8I/0,72/0,63/0,60/0,54/0,54, soit une chute de 11% à 20'; 22% à 30', pas de remontée.

- Obs. 47

L. Gérard, 50 ans, 56Kgs, Im72, hospitalisé en mai 62 pour hémiparésie droite survenue il y a I6 mois. Déjà il y a 8 ans: même épisode neurologique à gauche. Pas de

douleur coronarienne. Pas d'artérite des membres inférieurs. TA = I2-7. Urée = 0,40. ECG = normal. FO. = normal. Glycosurie= 0. HGP = 0,80/I,42/I,54/I,85/I,76. TTB-IV = 0,82/0,54/0,45/0,44/ 0,45/0,48, soit une chute de 34% à 20' ; de 45% à 30' et une remontée de I0%.

- Obs. 48

M. Roger, 60 ans, hospitalisé pour infarctus du myocarde. Pas d'artérite des membres inférieurs. Pas de diabète familial.
TA = II-8. Urée = 0,50. ECG= onde Q de nécrose. FO. = presque normal. Veines un peu dilatées. Glycosurie = + à l'entrée. HGP = 0,98/I,84/I,94/I,86/I,76. TTB-IV = 0,88/0,79/0,72/0,65/ 0,62/0,60, soit une chute de I0% à 20' ; I8% à 30', pas de remontée.

- Obs. 49

Mme J.J. Marguerite, 8I ans, hospitalisée en février 62 pour coma hémiplégique. Pas d'antécédent hypertensifs.
TA = I3-7. Urée = 0,35. Glycosuire = 0.

3 mois après = HGP = 0,84/I,62/I,32/I,26/I,38. TTB-IV = 0,88/0,82/0,74/o,68/0,64, soit une chute de 6,8% à 20' ; I5% à 30' et une remontée très légère de 3,I%.

- Obs. 50

Mme. S. Elise, 64 ans, 58 Kg., Im65, hospitalisée en juin 62 pour douleurs importantes à type de sciatique. Ces douleurs datent de I0 ans, mais aggravation depuis quelques mois. Par ailleurs, c'est une hypertendue de longue date : depuis l'âge de 50 ans, TA a 22 de maxima . Pas de diabète familial.
TA ÷ 22-I2. Urée = 0,45. Glycosurie = 0. HGP = 0,86/0,02/I,02/ I,58/I,78. TTB-IV = I/0,88/0,79/0,74/0,68/0,63, soit une chute de I2% à 20' ; de 2I% à 30', pas de remontée.

- Obs. 5I

C. Dominique, 67 ans, hospitalisé pour anémie hypochrome et meloena inexpliqué. L'on finit par expliquer les rectorragies par d'énormes hémorroïdes. Dans les antécédents : cholecystectomie.
TA = I5-9. Urée = 0,40. Glycosurie = 0. HGP = I/I,48/I,64.I,5I/ I,6I. TTB-IV = I,52/I,35/I,26/I,I9 soit une chute de II% à 20' ; I7% à 30', pas de remontée.

- Obs. 52

D. Jules, 67 ans, 63Kg., hospitalisé pour un

syndrome d'hémorragie méningée. Hypertension artérielle à 25-I3, connue depuis plusieurs années. FO. = pas de stase, artères rétrécies avec signe du croisement ; début de dégénérescence type vasculaire péri maculaire.
Urée = 0,75. ECG = quelques extrasystoles ventriculaires et une hypertrophie ventriculaire gauche. Glycosurie = traces. HGP = 0,96/I,66/I,85/I,58/I,50.

L'évolution clinique est satisfaisante.

9 mois après, HGP = I/I,35/I,64/I,66/I,66. Le TTB-IV = 0,90/0,72/0,60/0,64/0,72/0,78, soit une chute de 20% à 20' ; 33,3% à 30' et une remontée de 30%.

TABLEAU IV

Numéro	Age	Diagnostic	Obésité	HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE						Test au TOLBUTAMIDE IV			
				A jeun	I/2h.	1h.	Ih.I/2	2h.	2h.I/2	Chute à 20'	Chute à 30'	Pas de Remontée	Remontée
44	7I	Artérite des M. Inférieurs		I,08	I,34	I,65	I,72	I,70		I5%	I8%	+	
45	65	Angor clinique F.O altéré		0,98	I,34	I,74	I,60	I,48		I0%	I6%	+	
46	83	Hémiplégie HTA		0,85	I,25	I,44	I,62	I,65		11%	22%	+	
47	50	Hémiparésie récidivante		0,80	I,42	I,54	I,85	I,76		34%	45%		I0%
48	60	Infarctus		0,98	I,84	I,92	I,86	I,76		I0%	I8%	+	
49	8I	Hémiplégie		0,84	I,62	I,32	I,26	I,38		6,8%	I5%		3,I%
50	64	H.T.A		0,86	I,02	I,02	I,58	I,78		I2%	2I%	+	
5I	67	Cholécystectomie		I	I,48	I,64	I,5I	I,6I		11%	I7%	+	
52	67	H.méningée H.T.A		I	I,35	I,64	I,66	I,66		20%	33,3%		30%

Dans le Tableau IV, nous voyons que :

- 7 fois sur 9 la chute à 20' est $< 20\%$

Elle est égale à 20% dans l'Obs. 52 et à 34% dans l'Obs. 47.

- 7 fois sur 9 la chute à 30' est $< 23\%$.

Elle est égale à 33,3% dans l'Obs. 52 et à 45% dans l'Obs 47.

- 6 fois sur 9 il n'y a pas de remontée de la glycémie à 60'.

- Donc 6 tests sur 9 sont franchement positifs puisqu'ils présentent :
  - une chute à 20' $< 20\%$
  - une chute à 30' $\leqslant 23\%$
  - pas de remontée à 60'.

- Le test de l'Obs. 49 pourrait être rangé parmi les TTB-IV positifs : il présente en effet, une chute de 6,8% à 20' et de I5% à 30' ; ce qui compense une remontée glycémique d'ailleurs très faible de 3,I%.

- Les TTB-IV des Obs. 47 et 52 sont négatifs.

Dans l'Obs 47, il s'agit d'une hémiparésie récidivante chez un homme de 50 ans de poids normal. Le TTB-IV présente : une chute de 34% à 20' ; 45% à 30' et une remontée de I0%.

Dans l'Obs. 52, il s'agit d'un homme de 67 ans, de poids normal, hospitalisé pour un syndrome d'hémorragie méningée. Le TTB-IV présente une chute de 20% à 20' ; 33,3% à 30' et une remontée de 30%.

Les réponses sont donc de type différent, ce qui n'est pas surprenant, l'HGP n'étant que modérément perturbée dans ce groupe.

ETUDE DU GROUPE V

C'est le groupe des sujets dont l'HGP est discutable car la perturbation porte seulement sur la flèche ou bien la glycémie à 2h.

A) Sujets dont l'HGP présente une flèche $\geq$ I,60 tandis que la glycémie à 2h. est $<$ I,20

Voici les 11 observations qui entrent dans ce cas.

- Obs. 53

S. Robert, 6I ans, 56Kgs, Im65, hospitalisé en Févr. 62 pour hémiplégie gauche. Depuis I0 ans : légère hypertension à I8. Pas de douleur coronarienne. Pas d'artérite des membres inférieurs. Pas de diabète familial.
TA : I5-I0. Urée : 0,30. ECG : ondes T pointues amples, symétriques. FO. : artériosclérose avec signe du croisement. Glycosurie : 0. La rééducation va être précoce et la récupération presque totale.

En juin 62, HGP = I,I5/2,02/2,40/I,33/0,72. TTB-IV = I,04/0,70/0,60/0,50/0,44/0,44, soit une chute de 30% à 20' ; 40% à 30', pas de remontée.

- Obs. 54

Mme. D. Elisa, 58 ans, est hospitalisée en Avril 62 pour une hémiparésie droite. Accident identique il y a 4 ans. HTA depuis l'âge de 40 ans, atteignant parfois 28, traitée par sympathectomie et surrénalectomie. Soeur diabétique.
TA = 2I-9. Urée = 0,35. ECG = normal. FO. = assez nombreux petits exsudats. Pas de glycosurie.

Environ I5 jours après, HGP = I,06/I,76/I,84/I,44/I,04. TTB-IV = I/0,78/0,67/0,6I/0,55/0,56, soit une chute de 22% à 20' 33% à 30', remontée négligeable de I,8%

- Obs. 55

Mme. P. Marie, 6I ans, Im60, I02Kg., hospitalisée en novembre 59 pour douleurs angineuses d'effort et parfois de décubitus. Pas d'artérite des membres inférieurs. Obèse depuis l'enfance.

TA = I8-I2. Urée = 0,25. ECG = T négatif en D1, D2, V4 et en précordiales gauches. FO. = artères très irrégulières, grêles. Pas de glycosurie. L'HGP découvre alors un paradiabète et la malade est traitée au Tolglybutamide.

En 6I, son angor se complique d'une aortite abdominale. L' HGP donne alors : 0,93/I,55/2,22/2,40/I,94.

En juin 62, HGP = 0,84/I,92/I,63/I,33/I,I2. TTB-IV = 0,82/0,65/0,60/0,54/0,48, soit une chute de 20,7% à 20' ; de 26% à 30' ; pas de remontée.

- Obs. 56

M. Raymond, 52 ans, obèse (90Kg. pour Im78) est vu à la consultation en janvier 62 pour impuissance sexuelle. Une HGP. systématique va mettre en évidence un trouble du métabolisme hydrocarboné : I,I7/2,24 à 1h./2,26 à 2h. Le malade est alors mis au régime et en mai62, l'on refait une HGP. = I,I2/2,04/I,38/0,88/0,69; donc en quelques mois, sous l'effet du régime, l'HGP est devenue presque normale et seule une flèche hyperglycémique élevée (à30') traduit encore un certain trouble du métabolisme hydrocarboné.
Le TTB-IV fait quelques jours après donne : I/0,78/0,62/0,55/0,53/0,53 soit une chute de 22% à 20' ; 38% à 30' et pas de remontée. L'absence de remontée est le seul facteur anormal qui va rendre le test suspect.

- Obs. 57

C. Louis, 33 ans, Im64, I08Kg600, obèse depuis l'enfance. Pas de diabète familial.
TA = I8-I2. Glycosurie = 0. HGP = I,50/I,85/I,I0 à 90'. TTB-IV = I,I0/0,75/0,75 à 30'/0,80 à 60', soit une chute de 3I,8% à 20'; 3I,8% à 30' et une remontée de 6,6% par rapport à la glycémie de 30', les dosages n'ayant pas été effectués à 40' et 50'.

- Obs. 58

B. André, 5I ans, Im70, I00Kg, obèse depuis l'enfance. Pas de diabète familial.
TA = 22-I3. HGP = I,25/I,90/I,60/0,95 à 90'. TTB-IV = I,35/I,05/0,80 à 30'/0,85 à 60', soit une chute de 22% à 20' ; 40% à 30' et une remontée de 6,2%. (Là aussi les dosages n'ont pas été effectués à 40' et 50').

- Obs. 59

S. Antonio, 66 ans, 85Kg., hospitalisé en octobre 59 pour paralysie faciale droite. HTA à 22 mal supportée découverte il y a 2 ans. Pas d'artérite des membres inférieurs.
ECG = normal. Pas de glycosurie. FO. = artériosclérose assez discrète. L'EEG et l'artériographie font porter le diagnostic de thrombose de la carotide interne. L'HGP, faite un an

après, donne : I,28/2,20/2,40/2,I6/I,48. Le malade est mis au tolglybutamide et suivi régulièrement à la consultation.

En juillet 62, HGP = 0,98/I,50/I,85/I,64/I,I4. TTB-IV = 0,74/0,68/0,60/0,55/0,53, soit une chute de 8% à 20' ; I8% à 30; pas de remontée

- Obs. 60

S. Albert, 48 ans, Im7I, 87Kg.900, a toujours été un peu obése. A l'occasion d'une cholécystectomie, l'on trouve : HGP = I,I9/I,65/I,92/I,72/0,80 à 2h30. Le TTB-IV donne = I,09/0 83/0,80 à 30'/0,70 à 60', soit une chute de 24% à 20' ; 26% à 30', pas de remontée.

- Obs. 6I

D. Fernand, 6I ans, 73Kg, présente à son arrivée en juin 59, un tableau d'hémorragie méningée.
TA = I7-I2. Urée = 0,35. FO. = discrète artériosclérose.

Le malade présentant une angiomatose cutanée diffuse, l'on fait une artériographie cérébrale qui ne montre ni anévrisme, ni angiome.

3 semaine après, l'on fait une HGP qui est anormale ; l'on prescrit alors du tolglybutamide.

En juillet 60, HGP = I,I2/I,56/I,94/I,56/I,56.

En juillet 62, HGP = 0,88/I,82/I,85/I,42/I,04. TTB-IV = 0,77/0,63/0,54/0,54/0,57/0,62, soit une chute de I8% à 20' ; de 29;8% à 30' et une remontée de I4,8%.

- Obs. 62

C. Jean-Louis, 55 ans, hospitalisé en avril 62 pour comitialité de l'adulte mal compensée. A fait sa première crise il y a 4 ans. L'EEG confirme le diagnostic d'épilepsie généralisée. TA = I2-6. Urée = 0,35.

2 mois après, HGP = I,05/0,64/I,73/I,33/0,88. TTb-IV = I/ 0,78/0,72/0,56/0,6I, soit une chute de 22% à 20' ; 28% à 30" et une remontée de 8,9%.

- Obs. 63

M. Mohamed, 54 ans, 63Kg400, Im72, hospitalisé en octobre 6I puis de nouveau en mars 62 pour infarctus du myocarde. Pas d'artérite des membres inférieurs. Pas de diabète familial.
TA : II-6. Urée = 0,25. ECG = montre à côté de signes de nécrose ancienne une ischémie-lésion antéro septale récente. Glycosurie= 0. En mars 62 : HGP = 0,94/I,26/I,74/I,I0/0,95. TTB-IV = 0,88/ 0,72/0,66/0,59/0,57/0,53. Soit une chute de I8% à 20' ; 25% à 30', pas de remontée.

TABLEAU V

Numéro	Age	Diagnostic	Obésité	HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE						TEST AU TOLBUTAMIDE IV			
				A jeun	I/2h.	1h.	1hI/2	2h.	2h.I/2	Chute à 20'	Chute à 30'	Pas de remontée	Remontée
53	6I	Hémiplégie		I,I5	2,02	2,40	I,33	0,72		30%	40%	+	
54	58	Hémiparésie HTA		I,06	I,76	I,84	I,44	I,04		22%	33%		I,8%
55	6I	Angor Aortite Abd.	+	0,84	I,92	I,63	I,33	I,I2		20,7%	26%	+	
56	52	Impuissance sexuelle	+	I,I2	2,04	I,38	0,88	0,69		22%	38%	+	
57	33	Obésité	+	I	I,50	I,85	I,I0			3I,8%	3I,8%		6,6%
58	5I	Obésité	+	I,25	I,90	I,60	0,95			22%	40%		6,2%
59	66	P.Fdroite HTA		0,98	I,50	I,86	I,64	I,I4		8%	I8%	+	
60	48	Cholécystectomie	+	I,I9	I,65	I,92	I,72		0,80	24%	26%	+	
6I	6I	Hem.Méningée		0,88	I,82	I,85	I,42	I,04		I8%	29,8%		I4,8%
62	55	Epilepsie		I,05	I,64	I,73	I,33	0,88		22%	28%		8,9%
63	54	Infarctus		0,94	I,26	I,74	I,I0	0,95		I8%	25%	+	

Nous voyons au Tableau V que :

- 3 fois sur 11 la chute à 20' est $< 20\%$
  Il s'agit des Obs. 59 ; 6I ; 63.
- 1 fois sur 11 la chute à 30' est $\leq 23\%$
  Il s'agit de l'Obs. 59.
- 6 fois sur 11, il n'y a pas de remontée à 60'.

Cependant les 5 remontées sont peu importantes, à l'exception de celle de l'Obs. 61 = I4,8%. Les 4 autres remontées sont: I,8% (Obs.54) ; 6,6% (Obs.57) ; 6,2% (Obs.58) ; 8,9% (Obs.62).

Nous avons donc un seul test au Tolbutamide positif, celui de l'Obs. 59 : chute de 8% à 20' ; I8% à 30' ; pas de remontée. L'HGP correspondante montre une flèche = I,86 et une glycémie à 2h. = I,I4 ; mais une HGP faite 2 ans auparavant donne : une flèche = 2,40 et une glycémie à 2h. = I,48. Il s'agit d'un hypertendu de 66 ans qui en 59 a fait une paralysie faciale droite.

Les tests au Tolbutamide des Obs. 54 ; 57 ; 58 ; 62 présentent une chute $> 20\%$ à 20' et $> 23\%$ à 30', mais leur remontée est $< I0\%$, donc peu importante. Or nous avons vu que la valeur moyenne de cette remontée dans le groupe II (sujets dont l'HGP peut être considérée comme normale) est de 29,5%. Nous pensons que la remontée doit être nette, supérieure à I0%, pour parler de test au Tolbutamide franchement négatif, c'est à dire normal. Dans l'Obs. 54 : la remontée égale à I,8% est donc négligeable et le TTB-IV, malgré sa chute de 22% à 20' et 33% à 30' est légèrement suspect. Dans les Obs. 57, 58, 62, la remontée se rapproche des I0% ; elle est de 8,9% dans l'Obs. 62 ; quant aux 6,6% et 6,2% des Obs. 57 et 58, ils sont peut-être inférieurs à ce qu'ils devraient être : en effet, ils ont été calculés par

rapport à une glycémie minimum de 30', les dosages n'ayant pas été effectués à 40' ou 50' ; or il n'est pas impossible de penser qu'à 40' ou 50', nous aurions eu une glycémie inférieure à celle de 30' d'où un pourcentage de remontée supérieur. Ces 3 tests sont donc très voisins de la normale.

Les tests au Tolbutamide des Obs. 53, 55, 56, 60 présentent une chute $>$ 20% à 20' et $>$ 23% à 30', mais pas de remontée. Ils sont donc suspects et d'ailleurs si nous voyons leurs observations, nous constatons : dans l'Obs. 53, une HGP avec une flèche de 2,40 ; dans les Obs. 55 et 56, des HGP antérieures nettement plus perturbées : 0,93/I,55/2,22/2,40/I,94 (I an avant Obs. 55) et : I,I7/2,24 à Ih./2,26 à 2h. (4 mois avant Obs. 56) ; dans l'Obs. 60, une HGP avec une flèche de I,92 à Ih., et une glycémie à IhI/2 toujours très élevée = I,72. Ces sujets semblent donc présenter un certain trouble du métabolisme hydrocarboné, trouble que dans le TTB-IV seule l'absence de remontée traduit. Encore une fois nous pouvons souligner l'importance du facteur "remontée".

L'Obs. 63 présente une chute de I8% à 20' et pas de remontée, mais la chute de 25% à 30', un peu élevée, nous empêche de considérer le test comme franchement positif.

Au total sur 11 tests au Tolbutamide, nous avons une réponse franchement positive (Obs.59) ; une réponse très suspecte (Obs. 63) ; 3 réponses très voisines de la normale (Obs. 57, 58, 62) ; 6 réponses difficiles à interpréter dont 5 sont caractérisées par une chute $>$ 20% à 20' ; $>$ 23% à 30' mais pas de remontée de la glycémie à 60'.

Comment expliquer ces réponses divergentes alors que les HGP correspondantes sont du même type : ainsi, pourquoi

dans l'Obs. 59 le test au Tolbutamide est positif alors que dans l'Obs. 60, il n'est que "difficile à interpréter"; dans cette dernière l'HGP est pourtant très légèrement plus perturbée. Nous avons essayé d'expliquer ces différences en faisant appel à des HGP antérieures plus perturbées, ou en comparant les flèches ou les glycémies à 1hI/2. Par ailleurs, il ne semble pas y avoir de corrélation avec l'affection dont souffre le sujet : dans le test franchement positif (Obs.59), il s'agit d'un artériel de 66 ans ; dans le test dont la réponse est très suspect (Obs.63) il s'agit là aussi, d'un artériel de 54 ans (infarctus) ; dans les 6 tests dont les réponses sont "difficiles à interpréter", il s'agit de 4 artériels et 2 obèses dont l'un vient de subir une cholécystectomie, l'autre présente une impuissance sexuelle; dans les 3 dont les réponses sont très voisines de la normale (Obs. 57, 58, 62), il s'agit de 2 obèses et d'un épileptique.

B) Sujets dont l'HGP présente une flèche $<$ I,6 mais une glycémie à 2h. $>$ I,20.

6 observations entrent dans ce groupe.

- Obs. 64

Mme. M. Yvonne, 67 ans, 96Kg,5 est hospitalisée en novembre 6I, pour crise dyspnéique. Son obésité date de l'enfance. Pas de douleur coronarienne . Pas d'artérite des membres inférieurs.
TA = I9-I0. Urée = 0,70. FO. = artériosclérose avec signe du croisement. Pas de glycosurie.

I semaine après = HGP = I,I0/I,29/I,43/I,50/I,50. TTB-IV = I,I0/I,02 à 20'/0,90 à 40'/0,82/0,80, soit une chute de 7,2% à 20' ; I7% à 30', pas de remontée.

- Obs. 65

Mme. R. Adèle, 74 ans, est hospitalisée pour hémiplégie gauche. Pas d'antécédents hypertensifs ou coronariens. Pas d'artérite des membres inférieurs. Pas de diabète familial. TA = I4-7. Urée = 0,35. ECG = normal. FO. = artériosclérose ; veines sinueuses de calibre irrégulier. Pas de glycosurie.

I semaine après, HGP = 0,89/I,35/I,49/I,35/I,32. TTB-IV = 0,93/0,70/0,52/0,37/0,38/0,48, soit une chute de 24% à 20' ; 43% à 30' et une remontée de 26,3%.

- Obs. 66

D. Albert, 66 ans, 5IKg, Im60, fait de nombreux séjours à l'hopital pour :

En 59 : hémiparésie droite régressive en quelques heures ; quelques mois après : hémiplégie gauche régressive en quelques semaines.

En 60 : infarctus postérodiaphragmatique.

En 6I : sympathectomie lombaire gauche qui améliore légèrement une artérite des membres inférieurs.

En mai 62 : TA = I2-9. Urée = 0,20. ECG = retrouve les ondes Q de nécrose en D2. D3. Vf. FO. = artériosclérose modérée. TTB-IV. = 0,86/0,53/0,38/0,48/0,53/0,60, soit une chute de 38% à 20' ; 55% à 30', remontée de 57,8%.

L'HGP avait donné en 60 = 0,82/I,22/I,32/I,36/I,36.

- Obs. 67

M. Georges, 69 ans, 64Kg., Im52, hospitalisé en juillet 60 pour HTA avec insuffisance rénale découverte il y a 6 mois lors d'un examen systématique.
TA = 22-IO. Urée = Ig/l. FO. = artériosclérose avec nombreux signes du croisement. ECG = légère HVG, pas de signes d'insuffisance coronarienne. Pas de glycosurie. HGP = 0,96/I,53/I,50/I,47/I,30. TTB-IV. = 0,9I/0,72/0,63/0,56/0,5I/0,49, soit une chute de 20,8% à 20' ; 30% à 30' ; pas de remontée.

- Obs. 68

Mme. C. Raymonde Marie, 63 ans, hospitalisée en avril 62 pour infarctus du myocarde. Pas d'artérite des membres inférieurs. Pas de diabète familial.
TA = I2-7. ECG. = montre l'existence d'un infarctus postérieur. FO. = artériosclérose importante. Pas de glycosurie.

Un mois après l'accident, HGP = 0,92/I,52/I,58/I,50/I,40. TTB-IV = I/0,90/0,77/0,69/0,62/0,60, soit une chute de I0% à 20' ; 23% à 30' ; pas de remontée.

- Obs. 69

A. Jean, 38 ans, hospitalisé en mai 62 pour hémiplégie gauche. HTA à 22-I4, découverte en 59 ; pas d'étiologie retrouvée ; le retentissement myocardique est important : dyspnée d'effort et de décubitus.
Urée = 0,45. FO. = artères grêles, irrégulières, brillantes ; signe du croisement. ECG = HVG. Pas de glycosurie.

IO jours après l'accident vasculaire , HGP = I,03/I,50/ I,34/I,24/I,29. TTB-IV = 0,88/0,7I/0,59/0,54/0,60/0,64, soit une chute de I9% à 20' ; 32% à 30' et une remontée de I8,5%.

TABLEAU VI

Numéro	Age	DIAGNOSTIC	Obésité	HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE						TEST AU TOLBUTAMIDE IV			
				A jeun	I/2h.	Ih.	Ih.I/2	2h.	2h.I/2	Chute à 20'	Chute à 30'	Pas de remont.	Remont.
64	67	Obésité FO. altéré	+	I,I0	I,29	I,43	I,50	I,50		7,2%	I7%	+	
65	74	Hémiplégie		0,89	I,35	I,49	I,35	I,32		24%	43%		26,3%
66	66	Hémipl. Infarc. Artérite M.I		0,82	I,22	I,32	I,36	I,36		38%	55%		57,8%
67	69	HTA. FO. altéré		0,96	I,53	I,50	I,47	I,30		20,8%	30%	+	
68	63	Infarctus		0,92	I,52	I,58	I,50	I,40		I0%	23%	+	
69	38	Hémiplégie HTA.		I,03	I,50	I,34	I,24	I,29		I9%	32%		I8,5%

Dans me tableau VI, nous voyons que :

- 3 fois sur 6 la chute à 20' est $\leq$ 20%
Il s'agit des observations 64 - 68-69.

- 2 fois la chute à 30' est $\leqq$ 23%
Il s'agit des Observations 64 et 68.

-3 fois, il n'y a pas de remontée : Obs. 64, 67 et 68.

- Il y a donc 2 TTB-IV franchement positifs c'est à dire diabétiques avec : - chute à 20' $\leq$ 20%
- chute à 30' $\leqq$ 23%
- et pas de remontée à 60'.

Il s'agit des Obs. 64 et 68 qui, par ailleurs, ont les HGP les plus perturbées des 6.

- Les TTB-IV des Obs. 65 et 66 sont franchement négatifs c'est à dire normaux avec - chute à 20' $>$ 20%
- chute à 30' $>$ 23%
- remontée à 60' $>$ I0%

- Le TTB-IV de l'Obs 69 est très près de la normale : chute de I9% à 20' ; 32% à 30'. Remontée de I8,5%.

- Le TTB-IV de l'Obs. 67 est difficile à interpréter car si la chute est $>$ 20% à 20' et $>$ 23% à 30', il n'y a pas de remontée de la glycémie à 60.

Le TTB-IV est dans ce groupe particulièrement intéressant, car l'HGP peu perturbée ne permet pas d'affirmer de façon certaine un trouble du métabolisme hydrocarboné encore discret ; or 2 fois dans ce groupe le TTB-IV est franchement positif, confirmant ainsi un état diabétique léger.

ETUDE GLOBALE DES RESULTATS

Sur un ensemble de 69 tests au Tolbutamide-IV, nous avons les résultats suivants :

I Tests au Tolbutamide franchement positifs, c'est à dire diabétiques, caractérisés par :

- chute à 20' $\leqslant$ 20%
- chute à 30' $\leqslant$ 23%
- et pas de remontée à 60'.

37 tests entrent dans cette catégorie. Ils se répartissent ainsi :

- I9 "diabétiques certains" c'est à dire les sujets qui ont présenté :
  - une glycosurie sponténée
  - ou bien une glycémie à jeun $\geqslant$ I,50
  - ou bien une HGP avec une flèche $\geqslant$ 2,50 et une glycémie à 2h. $\geqslant$ I,50.
- 8 ont une HGP correspondante avec :
  - 2 $\leqslant$ flèche $<$ 2,50
  - et une glycémie à 2h. $>$ I,20
- 6 ont une HGP correspondante avec :
  I,6 $<$ flèche $<$ 2 et une glycémie à 2h. $>$ I,20.
  Nous remarquons le chiffre assez élevé de la glycémie à 2h : I,70 - I,48 - I,65 - I,76 I,78 - I,6I
- I a une HGP correspondante avec une flèche : I,85 et une glycémie à 2h. = I,I4. Il s'agit de l'observation 59. Nous remarquons que 2ans auparavant une HGP avait donné : une flèche =

2,40 et une glycémie à 2h. = I,48.

- 2 ont une HGP avec une flèche $<$ I,60 mais une glycémie à 2h. $>$ I,20.

Dans l'Obs. 64. la flèche = I,50 et la glycémie à 2h. = I,50.

Dans l'Obs. 68, la flèche = I,58 et la glycémie à 2h. = I,40.

- I : dans un cas l'HGP est normale. Il s'agit d'un homme de 42 ans (Obs.25) qui à l'âge de 37 ans a fait un infarctus du myocarde. L'HGP donne : 0,84/I,38/I,60/I,38/I,08 ; elle est donc pratiquement normale : la seule anomalie étant une flèche à 1h. très légèrement élevée (I,60). Le TTB-IV, fait 2 semaines après, donne : I,20/I,I2/I,08/0,96/0,90/0,82., soit une chute de 6% à 20', I0% à 30' et pas de remontée à 60'. Le TTB-IV est donc très nettement positif.

A ces tests au Tolbutamide positifs, on peut rattacher celui de l'Obs. 49, qui présente une chute de 6,8% à 20' ; I5% à 30' et une remontée négligeable de 3,I%. Il s'agit d'un hémiplégique de 8I ans ; l'HGP. donne : 0,84/I,62/I,32/I,26/I,38.

Nous remarquons donc que tous les TTB-IV positifs, à l'exception d'un seul cas (Obs. 25) ont une HGP. correspondante plus ou moins perturbée ; celle-ci dans 27 cas présente une flèche $\geqslant$ 2g. et une glycémie à 2h. $>$ I,20.

Ces résultats confirment la valeur du TTB-IV positif : ils montrent en effet que ce test traduit un certain trouble du métabolisme hydrocarboné.

II Tests au tolbutamide IV franchement négatifs, c'est à dire normaux, caractérisés par :

- une chute à 20' $>$ 20%
- une chute à 30' $>$ 30%
- une remontée à 60' $>$ I0% . Il y en a I3 :

_ 9 ont une HGP correspondante dont la flèche est $\leqslant$ Ig60 et la glycémie à 2h. $\leqslant$ Ig20 (dans aucun cas nous n'avons simultanément une flèche égale à I,60 et une glycémie à 2h. égale à I,20).

_ 2 ont une HGP correspondante dont la flèche est $<$ I,60 mais la glycémie à 2h. $>$ I,20:

- dans l'Obs. 65, il s'agit d'une hémiplégique de 74 ans, de poids normal. L'HGP donne : 0,89/I,35/I,49/I,35/I,32. Le TTB-IV donne une chute de 24% à 20' ; de 43% à 30' et une remontée de 26,3%.

- dans l'Obs. 66, il s'agit d'un homme de 66 ans, de poids normal, qui fait tour à tour un infarctus du myocarde, une hémiplégie récidivante, une artérite des membres inférieurs. L'HGP donne : 0,82/I,22/I,32/I,36/I,36. Le TTB-IV effectué 2 ans plus tard = 0,86/0,53/0,38/0,48/0,53/0,60, soit une chute de 38% à 20' ; 55% à 30' et une remontée de 57,8%.

_ 2 ont une HGP correspondante dont I,6 $<$ la flèche $<$ 2 et la glycémie à 2h. $>$ I,20 :

- dans l'Obs. 47, il s'agit d'une hémiparésie récidivante chez un homme de 50 ans, de poids normal. L'HGP donne: 0,80/I,42/I,54/I,85/I,76. Le TTB-IV = 0,82/0,54/0,45/0,44/0,45/0,48, soit une chute de 34% à 20' ; de 45% à 30' et une remontée de I0%.

- dans l'Obs. 52, il s'agit d'un homme de 67 ans de poids normal, hospitalisé pour un syndrome d'hémorragie méningée. C'est un hypertendu de longue date et son fond d'oeil est très altéré. L'HGP faite 9 mois après l'accident vasculaire donne : I/I,35/I,64/I,66/I,66. Le TTB-IV = 0,90/0,72/0,60/0,64/0,72/0,78, soit une chute de 20% à 20' ; 33,3% à 30' et une remontée de 30%.

A ces I3 tests, on peut rattacher 6 autres tests qui ne sont pas franchement normaux, mais qui sont très voisins de la normale :

- Les tests des Obs. 23, 27, et 69 ont une chute à 20' un peu faible :

  - Obs. 23 : l'HGP donne : 0,82/I,I8/I,02/0,62/0,68, tandis que le TTB-IV a une chute de I8,4% à 20' ; 36,8% à 30' et une remontée de I9,5%. Nous notons la chute importante à 30'.

  - Obs. 27 : l'HGP donne : I/I,24/I,40/I,II/0,80, tandis que le TTB-IV a une chute de I7,3% à 20' ; 26,8% à 30' et une remontée de 3I,5%. Si la chute à 20' est un peu faible, nous voyons que la remontée à 60' est assez importante.

  - Obs. 69 : l'HGP donne : I,03/I,50/I,34/I,24/I,29, tandis que le TTB-IV a une chute de I9% à 20' 32% à 30' et une remontée de I8,5%.

- Les tests des Obs. 57, 58 et 62 présentent une remontée pas assez importante $<$ I0% :

  - Obs. 57 : l'HGP donne : I/I,50/I,85/I,I0/ à 90' tandis que le TTB-IV a une chute de 3I,8% à 20' ; 3I,8% à 30' et une remontée de 6,6%.

- Obs. 58 : l'HGP donne : I,25/I,90/I,60/0,95 à 90' (arrêt) tandis que le TTB-IV a une chute de 22% à 20' ; 40% à 30' et une remontée de 6,2%.

Mais nous avons vu, page 34, que la remontée de ces 2 tests est peut-être plus importante que 6,6% et 6,2%.

- Obs. 62 : l'HGP donne : I,05/I,64/I,73/I,33/ 0,88, tandis que le TTB-IV a une chute de 22% à 20' ; 28% à 30' et une remontée de 8,9%

Au total nous avons donc I9 TTB-IV soit franchement négatifs (I3 fois), soit très voisins de la normale (6 fois). nous remarquons que le nombre de TTB-IV franchement négatifs (I3 sur 69) est identique à celui des HGP normales (voir groupe II page I8).

Ces I9 TTB-IV ont une HGP correspondante qui est :

- 11 fois caractérisée par une flèche $\leqslant$ I,60 et une glycémie à 2h. $\leqslant$ I,20
- 6 fois difficile à interpréter car elle présente une anomalie qui ne porte que sur la flèche ou bien la glycémie à 2h.
- 2 fois caractérisée par une flèche comprise entre I,60 et 2 gr. tandis que la glycémie à 2h. est $>$ I,20.

Les 2 tests ont donc dans l'ensemble des réponses concordantes.

III Tests au Tolbutamide IV difficiles à interpréter.

Ce sont les I2 derniers tests. Ils sont difficiles à interpréter car ils n'ont pas toutes les caractéristiques du test diabétique ou du test normal: on ne peut donc les considérer comme diabétiques ou normaux ; ils sont simplement suspects et d'autant plus qu'ils se rapprochent des critères du test diabétique.

- Ainsi les 3 tests suivants sont très suspects : ils ont une chute à 20' $<$ 20% et pas de remontée de la glycémie à 60', mais leur chute à 30' et légèrement $>$ 23% :

Obs. 9 : chute de I7% à 20' ; 26,8% à 30' ; pas de remontée (il s'agit d'ailleurs d'un diabètique certain).

Obs. 4I : chute de I9% à 20' ; 30% à 30' ; pas de remontée.

Obs.63 : chute de I8% à 20' ; 25% à 30' ; pas de remontée.

- Le test de l'Obs. 6I, lui, est moins suspect puisqu'il présente une chute de I8% à 20' mais de 29,8% à 30' et surtout une remontée de I4,8%.

-Les 8 autres tests sont suspects simplement parcequ' ils n'ont pas de remontée de la glycémie à 60' ou, dans un cas une remontée très faible : I,8% (Obs. 54) ; par ailleurs la chute à 20' est $>$ 20% et à 30' $>$ 23%. Mais nous avons souligné au fur et à mesure, l'importance de ce facteur : présence ou non d'une remontée à 60'.

D'ailleurs les HGP correspondantes sont toutes plus ou moins perturbées, à l'exception d'un seul cas (Obs. 26.) Dans l'Obs. 53,l'HGP donne : I,I5/2,02/2,40/I,33/0,72 ; dans l'Obs. 54,l'HGP donne : I,06/I,76/I,84/I,44/I,04 ; dans l'Obs 55, HGP donne : 0,84/I,92/I,63/I,33/I,I2, mais l'HGP faite I an

auparavant donne : 0,93/I,55/2,22/2,40/I,94 ; dans l'Obs. 56, HGP donne : I,I2/2,04/I,38/0,88/0,69, mais 4 mois auparavant, HGP donne : I,I7/2,24/ à Ih./2,26 à 2h. ; dans l'Obs. 60, HGP = I,I9/I,65/I,92/I,72 à 90'/0,80 à 2h.I/2 ; dans l'Obs. 67, HGP = 0;96/I,53/I,50/I,47/I,30. Quant à l'Obs. 38, nous avons vu que l'on ne pouvait interpréter le TTB-IV puisque celui-ci a été arrêté à 40' ; nous notons qu'à 40' il n'y avait pas encore de remontée. L'HGP correspondante donne : 0,98/I,6I/2,24/2,28/2,38.

Nous pensons que ce troisième type de TTB-IV ne doit pas être négligé : il faut suivre de près les malades et répéter les tests pour ne pas méconnaître une évolution vers un type franchement diabétique.

ETUDE DU TEST AU TOLBUTAMIDE-IV CHEZ LES OBESES

Nous avons déterminé le poids idéal d'après l'équation classique de Lorentz : $P = T - 100 - \frac{T - 150}{4}$

Nous avons considéré comme obèse tout sujet dont le poids est supérieur de 20% à son poids idéal.

Il y a 14 obèses qui se répartissent ainsi :

- 4 "diabétiques certains" ayant présenté une glycosurie spontanée ou une glycémie à jeun $\geqslant$ 1,50

Les TTB-IV effectués chez ces malades donnent tous une réponse de type diabétique.

- 4 ont une HGP. dont 2 $\leqslant$ la flèche $<$ 2,50 et la glycémie à 2h. $>$ 1,20.

Les 4 TTB-IV donnent une réponse de type diabétique.

- 1 a une HGP. dont la flèche : 1,50 et la glycémie à 2h. = 1,50.

La réponse du TTB-IV est de type diabétique.

- 5 ont une HGP. discutable car, si la flèche est $>$ 1,60, la glycémie à 2h. est $<$ 1,20.

Les 5 TTB-IV sont eux aussi "difficiles à interpréter" ; cependant 2 tests sont très voisins de la normale : Obs. 57 et 58.

Il n'y a donc aucun TTB-IV franchement négatif, de même qu'il n'y a aucune HGP dont la flèche est $\leqslant$ 1,60 et la

glycémie à 2h. $\leqslant$ I,20.

Nous pouvons donc constater que les 2 tests coincident parfaitement. Or, l'on sait les différentes critiques qui ont été formulées sur la valeur de l'HGP. chez les obèses. Cette coïncidence entre les 2 tests tendrait à prouver que l'HGP. garde toute sa valeur chez les obèses. Mais évidemment le nombre trop restreint de sujets nous interdit de conclure plus formellement

ETUDE DU TEST AU TOLBUTAMIDE-IV CHEZ LES "ARTERIELS"

Nous avons considéré comme "artériel' tout sujet qui a présenté :

- soit un infarctus du myocarde confirmé par l'électrocardiogramme
- soit une artérite des membres inférieurs
- soit un syndrome vasculaire cérébral
- soit des manifestations vasculaires diverses : douleur coronarienne, modifications du fond d'oeil, hypertension artérielle avec une maxima égale ou supérieure à I8, troubles électriques à type d'ischémie coronarienne.

Nous avons 32 "artériels" qui se répartissent ainsi :

- 5 "diabétiques certains" ayant présenté soit une glycosurie spontanée, soit une glycémie à jeun supérieure ou égale à Ig,50, soit une hyperglycémie provoquée avec une flèche supérieure ou égale à 2g,50 et une glycémie à 2heures supérieure ou égale à Ig,50.

Les réponses des 5 TTB-IV sont de type diabétique.

- 4 ont une HGP. dont la flèche est comprise entre 2g. et 2g,50 et la glycémie à 2h. $>$ I,20.

Les 4 réponses du TTB-IV sont de type diabétique.

- 7 ont une HGP. dont I,60 $<$ la flèche $<$ 2 et la glycémie à 2h. $>$ I,20.

Chez ces 7 artériels , 4 fois le TTB-IV donne une réponse de type diabétique

I fois, la réponse est très suspecte et pratiquement de type diabétique (Obs. 49 : chute de

6,8% à 20' , I5% à 30', mais remontée négligeable de 3,I%).

2 fois la réponse est de type normal, :

dans l'Obs. 52, il s'agit d'un homme de 67 ans, de poids normal, hypertendu de longue date, qui est hospitalisé pour un syndrome d'hémorragie méningée non traumatique. L'HGP. est faite 9 mois après l'accident vasculaire et donne : I/I,35/ I,64/I,66/I,66. Le TTB-IV donne : 0,90/0,72/0,60/0,64/0,72/0,78 soit une chute de 20% à 20' ; 33,3% à 30' et une remontée de 30%.

dans l'Obs. 47, il s'agit d'une hémiparésie récidivante, chez un homme de 50 ans, de poids normal. HGP = 0,80/I,42/ I,54/I,85/I,76. Le TTB-IV donne : 0,82/0,54/0,45/0,44/0,45/ 0,48 soit une chute de 34% à 20' ; 45% à 30' et une remontée de I0%.

- 6 ont une HGP. dont la flèche est $>$ I,60 tandis que la glycémie à 2h. est $<$ I,20.

I fois la réponse du TTB-IV est de type diabétique (Obs.59)

I fois la réponse est très suspecte (Obs. 63)

3 fois la réponse est suspecte par l'absence de remontée malgré la chute $>$ 20% 20' et $>$ 23% à 30' (Obs. 53, 54, 55).

I fois la réponse est près de la normale : (Obs. 6I : chute de I8% à 20', 29,8% à 30', remontée de I4,8%.

- 5 ont une HGP dont la flèche est $<$ I,60 mais la glycémie à 2h. $>$ I,20.

Nous avons ici :

3 réponses du TTB-IV de type normal (Obs. 65, 66, 69).

I réponse de type diabétique (Obs. 68)
I réponse suspecte (Obs.(67) par l'absence de remontée.

- 5 ont une HGP normale avec une flèche $\leq$ I,60 et une glycémie à 2h. $\leq$ I,20.

Nous avons :
3 réponses du TTB-IV de type normal.
I réponse suspecte (par l'absence de remontée, alors que la chute est $>$ 20% à 20' (20,6%) et $>$ 23% à 30'(3I%). Il s'agit de l'Obs. 26 : c'est un sujet de 62 ans qui a fait un infarctus du myocarde.

I réponse de type diabétique (Obs. 25) : il s'agit d'un homme de 42 ans qui a fait un infarctus du myocarde à l'âge de 37 ans. L'HGP donne : 0,84/I,38/I,60/I,38/I,08. Le TTB-IV : I,20/I,I2/I,08/0,96/0,90/0,82, soit une chute de 6% à 20', ; I0% à 30' et pas de remontée à 60'.

Au total, sur 32 artériels, nous avons :

- I6 tests au Tolbutamide IV dont la réponse est de type diabétique
- I6 hyperglycémies provoquées dont la flèche est supérieure à Ig,60 et la glycémie à 2h., supérieure à Ig,20. Parmi eux, I3 ont un TTB-IV dont la réponse est de type diabétique.

Nous avons donc I9 artériels (I6 + 3) sur 32 qui présentent soit un TTB-IV positif, soit un HGP dont la flèche est $>$ I,60 tandis que la glycémie à 2h. est $>$ I,20.

Ces résultats semblent confirmer la valeur de l'HGP dans le dépistage des troubles du métabolisme hydrocarboné chez les artériels ; ils montrent aussi l'intérêt d'associer les 2 tests, car ensemble, ils découvrent un plus grand nombre d'artériels qui présentent un tel trouble.

ETUDE DU TEST AU TOLBUTAMIDE-IV EN FONCTION DE L'AGE

32 sujets ont un âge $\leqslant$ 60 ans. Parmi eux, nous trouvons :

- I5 TTB-IV franchement positifs
- I6 HGP dont la flèche est $>$ I,60 et la glycémie à 2h $>$ I,20.

37 sujets ont un âge $>$ 60 ans. Nous trouvons :

- 22 TTB-IV franchement positifs
- 23 HGP dont la flèche est $>$ I,60 et la glycémie à 2h. $>$ I,20.

Nous pouvons donc constater d'une part la plus grande fréquence des tests positifs chez les sujets dont l'âge est $>$ 60 ans, d'autre part la coïncidence des deux tests. Or certains auteurs en raison même de la plus grande fréquence des réponses exagérées refusent à l'HGP toute valeur de dépistage chez le sujet âgé. Ils considèrent qu'une HGP perturbée chez le sujet âgé n'exprime souvent qu'un état physiologique de senescence. Mais nos résultats indiquent que si le pourcentage des HGP perturbées est plus grand chez le sujet âgé, il en est de même pour le pourcentage des cas où le pancréas ne réagit qu'insuffisamment et tardivement à la stimulation du Tolbutamide. Cette coïncidence des 2 tests tendrait donc à prouver que l'HGP garde toute sa valeur chez le sujet âgé.

C O N C L U S I O N S

Le test au tolbutamide nous est apparu comme un test facile à réaliser et sans accidents secondaires majeurs. Cependant il faut signaler le risque d'un accident hypoglycémique, certes rare , mais toujours possible, particulièrement à craindre chez les sujets artériels. Sur nos 69 tests, nous n'avons observé qu'un seul malaise hypoglycémique d'ailleurs sans gravité et cédant très vite à l'administration de glucose.

Au cours de cette étude, nous avons pu constater que le test au tolbutamide était capable de confirmer un état diabétique léger. Ainsi sur 30 sujets dont l'hyperglycémie provoquée a une flèche supérieure ou égale à 2 grammes et une glycémie à 2 heures supérieure à Igramme 20, nous avons 27 tests au Tolbutamide dont la réponse est de type diabétique. Par ailleurs parmi les 20 sujets dont le diabète est authentifié par une glycosurie spontané, ou bien une glycémie à jeun supérieure ou égale à I gramme 50, ou bien une hyperglycémie provoquée dont la flèche est supérieure ou égale à 2 grammes 50 tandis que la glycémie à 2 heures est supérieure ou égale à I grammes 50, I9 fois le test au Tolbutamide donne une réponse franchement diabétique ; dans un seul cas la chute à 30 minutes supérieure à 23% (26,8%) rend le test plus difficile à interpréter malgré l'absence de toute remontée de la glycémie à 60 minutes et une chute à 20 minutes inférieure à 20% (I7%). Mais c'est surtout devant une hyperglycémie provoquée dont la courbe est plus difficile à interpréter que le test au Tolbutamide présente le plus d'intérêt. Ainsi, sur 26 sujets dont l'hyperglycémie provoquée était de ce type, le test au Tolbutamide a permis 9 fois de con-

firmer un état diabétique.

Nous avons cependant souligné l'importance que nous accordons au facteur "remontée" dans l'interprétation de ce test : nous pensons que c'est une erreur de ne pas en tenir compte et de considérer, par exemple, comme diabétique un test qui a une chute à 20 minutes inférieure à 20% mais qui présente à 60 minutes une remontée importante. Certains auteurs (Guinet) dans le but de mieux étudier ce facteur préconisent de poursuivre le test pendant 3 ou 4 heures. Pour notre compte, nous pensons qu'il suffirait peut-être de poursuivre le test jusqu'à 90 minutes.

Le test au Tolbutamide est-il supérieur à l'hyperglycémie provoquée, comme certains l'affirment ? Cette étude ne permet pas de préciser ce point ; elle autorise seulement, semble t-il, à reconnaître à ce test l'avantage précieux d'un test de comparaison, surtout utile lorsque l'hyperglycémie provoquée ne permet pas d'affirmer de façon certaine un trouble du métabolisme hydrocarboné encore discret.

Vu, le Président de Thèse :
Professeur H. PEQUIGNOT

Vu, le Doyen de la Faculté :
Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

I - BARROS- BARRETO H.P. and RECANT L. - Tolbutamide studies in Prediabetes
Ann - New-York Acad. Sc. I959-82-560-569

2 - C O N N J.W. and FAJANS S.S. The prediabetic state
The American Journal of Medicine Dec.6I N°6
839 850

3 - CREMER G. Dépistage des troubles glyco-régulateurs au cours des maladies vasculaires dégénératives.
Thèse Paris I96I -

4 - GUINET P. - TOURNIAIRE J. et LEVRAT R. L'épreuve au Tolbutamide intraveineux : expérience personnelle - Communication personnelle.

5 - HABICHT J.P. - CONSTAM G.R. Le test au Tolbutamide intraveineux, test diagnostique du diabète sucré.
Congrès International du diabète. Genève I96I.

6 - KALLAL Z. L'épreuve d' hyperglycémie provoquée par injection intraveineuse de Sulfamides chez l'homme.
Thèse Paris I96I.

7 - KAPLAN N.M. Tolbutamide tolérance test in carbohydrate metabolism evaluation
Archives of Internal Medicine Fevrier I96I
Vol. I07 - N° 2

8 - LOUBATIERES : Les dérivés sulfamidés hypoglycémiants.
Etudes physiologiques et pharmacodynamiques.
Presse Médicale I946 - N° 54 - P. 754

9 - LOUBATIERES La contribution française à la découverte des propriétés hypoglycémiants et antidiabétiques de certains sulfamides.

I0 - PFEIFFER E.F. - PFEIFFER M. - DITSCHUNEIT H.
Clinical and experimental studies of insulin secretion following tolbutamide and Metahexyamide administration.
Annals New York. Academy of Sciences. I959. 82 - 479-495

II - P O T E W.W.H. Le test au Tolbutamide intraveineux chez les individus ayant des antécédents de diabète familial.
Congrès international du diabète. Genève I96I.

I2 - UNGER R.H. and MADISON L.L. The intravenous tolbutamide response test in the diagnostic of mild diabetes
Annals New York Acad. of Sciences
I958 - 74 - 666 67I.

I3 - UNGER R.H. and MADISON L.L. Comparison of response to intravenous by administrated sodium tolbutamide in mild diabetes and non diabetic subjects.
J. Clinic. Investig. I958 - 37-5-627

I4 - UNGER R.H. et MADISON L.L. A new diagnostic test for mild diabetes mellitus. Clin. Rescarch Proc. I957 - 5-I87.

I5 - WALLANCE-OWEN J. - JOPLIN G.F. - FRASER R. -
Tolbutamide control of diabetes mellitus
Clinical responsiveness and insulin reserve.
The Lancet I959 : 2 - 584-586.

I6 - ZAROWITZ H. et E I S. B. The role of tolbutamide test in the detection of the mild diabetic state : a preliminary report.
Annals New York Acad. of Sciences I958.
74 - 662-666.

AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-V•
Téléphone : ODÉon 58-9(